

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

B4



Targeted Search

Records for: *Derwent World Patents*

save as alert...

save strategy only...

Output

Format: Full Record

Output as: Browser

display/send

Modify

back to search

back to picklist

select
full none

Records 1 of 1 In full Format

1.

1/19/1

011574939 **Image available**

WPI Acc No: 1997-551420/199751

XRAM Acc No: C97-176082

New ((amino-heterocyclyl)-oxo-alkyl)-oxothiazolo-pyridine derivatives - inhibit e.g. bronchial hyper-reactivity and induced bronchoconstriction, useful for asthma, chronic venous insufficiency, etc.

Patent Assignee: KLINGE PHARMA GMBH & CO KG (CHEH)

Inventor: EISENBURGER R; REITER F; SCHEMAINDA I; SEIBEL K

Number of Countries: 077 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19618970	A1	19971113	DE 1018970	A	19960510	199751 B
WO 9743292	A1	19971120	WO 97EP2376	A	19970509	199801
AU 9728950	A	19971205	AU 9728950	A	19970509	199814
ZA 9704056	A	19980325	ZA 974056	A	19970509	199819

Priority Applications (No Type Date): DE 1018970 A 19960510

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19618970 A1 125 C07D-513/04

WO 9743292 A1 E 208 C07D-513/04

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG

AU 9728950 A C07D-513/04 Based on patent WO 9743292

ZA 9704056 A 210 C07D-000/00

Abstract (Basic): DE 19618970 A

1,2-dihydro-2-oxothiazolopyridine derivatives of formula (I) and their cis/trans isomers, endo/exo isomers, enantiomers, diastereomers as pure isomers or as mixtures, and their salts are new. A = alkylene or alkenylene (both optionally substituted by alkyl); Q = a group of formula (a)-(c), where the heterocyclic rings may contain a double bond; Y = NR₂R₃; m, p = 3-7; n = 2 or 3; R₁ = halo; R₂ = alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl; R₃ = H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, acyl or alkanesulphonyl; or R₂+R₃ = (CH₂)_m, CH₂NH(CH₂)₂, (CH₂)₂NH(CH₂)_n, or CH₂O(CH₂)_n, (all optionally substituted by alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, dialkylaminoalkyl or an oxo group adjacent to an N), so forming a heterocycle; R₄ = H, alkyl, hydroxymethyl, carboxyl or alkoxy-carbonyl; R₅ = H or alkyl; or R₄+R₅ = (preferably 1-4C) alkylene,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

completing a bicyclic ring system; D' = bond; or alkylene, alkenylene (optionally with the double bond to the C of (a) or (c)) or alkynylene (all with one CH₂ optionally replaced by O, S or NR₆, or optionally mono- or di-substituted by one or two alkyl, OH or alkoxy); D'' = alkylene, alkenylene (optionally with the double bond to the C of (a) or (c) or alkynylene (all with one CH₂ optionally replaced by O, S or NR₆, and optionally substituted by one or two alkyl, OH or alkoxy); R₆ = H or alkyl. Alkylene, alkenylene, alkynylene have up to 12C (preferably up to 8C) and their alkyl and alkoxy substituents have 1-8C (preferably 1-4C); R₂-R₅ aliphatic groups have up to 8-10C (preferably 1-6C), with a total of 2, 6, 8, 10, 12, 15 or 18 C for alkylaminoalkyl or dialkylaminoalkyl; acyl and alkanesulphonyl have up to 8, 10 or 12C (preferably at least 1-4C and up to 5 or 6C); alkoxycarbonyl has up to 6, 8 or 10C (preferably 2-5C).

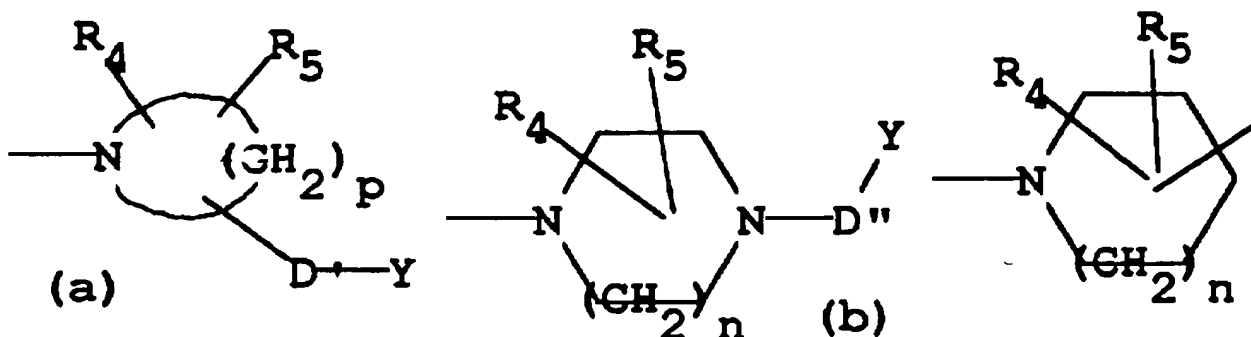
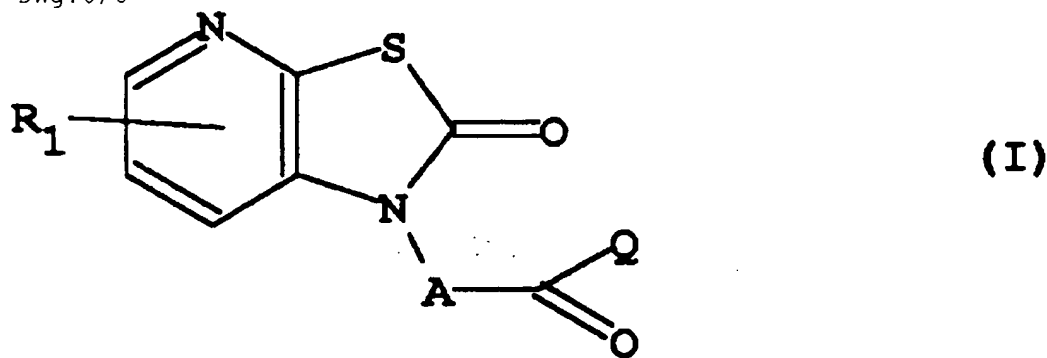
Also claimed are intermediates (IV) of formula (I; Q = (a) or (c); Y = OH, Cl, Br, I, alkanesulphonyloxy, perfluoroalkanesulphonyloxy or arylsulphonyloxy); provided the compound with Q = 4-hydroxypyridyl or 3-alkyl-4-hydroxypyridyl is excluded.

USE - (I) is used to treat bronchial asthma, bronchial hyper-reactivity, bronchospasm, bronchoconstriction, chronic venous insufficiency, migraine, chronic cough, or to reduce chronic pain (claimed). (I) acts by inhibiting bronchial hyper-reactivity and extravasation of blood proteins, and by inhibiting bronchospasm induced by mediators released from immune-competent cells or PAF. (I) have good broncho-dilatory activity combined with an antagonistic activity for many mediators.

Dosage is 0.01-100 mg/kg/day. Administration is oral, intravenous, as a salve or balsam, or as a spray or powder for inhalation.

ADVANTAGE - (I) exhibit fewer toxic side effects than other substances commonly used for the long-term treatment of asthma.

Dwg.0/8



Title Terms: NEW; AMINO; HETEROCYCLE; OXO; ALKYL; OXO; THIAZOLO; PYRIDINE; DERIVATIVE; INHIBIT; BRONCHIAL; HYPER; REACT; INDUCE; BRONCHOCONSTRICTING ; USEFUL; ASTHMA; CHRONIC; VEIN; INSUFFICIENCY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-513/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/435; A61K-031/445;
C07D-519/00; C07D-221-00; C07D-277-00; C07D-513/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-F03; B14-C01; B14-K01

Chemical Fragment Codes (M2):

01 C316 D011 D012 D013 E720 F010 F011 F012 F013 F014 F019 F021 F029
F410 F423 F433 F443 F499 F553 F560 F653 F699 G030 G039 G050 G530
G543 G553 G563 G599 H100 H102 H103 H121 H161 H181 H182 H183 H2 H201
H202 H211 H212 H213 H401 H402 H403 H481 H482 H483 H581 H6 H601 H602
H603 H604 H621 H713 H716 H721 H722 H723 H731 J011 J012 J111 J211
J321 J351 J361 J371 J372 J5 J521 J581 K352 K353 K620 K640 L640 L699
L9 L922 M116 M126 M129 M132 M135 M136 M139 M143 M149 M210 M211 M212
M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232
M233 M240 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313
M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M349 M373
M381 M383 M391 M392 M393 M412 M511 M521 M522 M530 M540 M541 M542
M630 M640 M650 M710 M800 M903 M904 P411 P431 P520 P617 P821 P822
9751-01601-N 01143

Ring Index Numbers: ; 01143

Generic Compound Numbers: 9751-01601-N

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

©1997-2002 The Dialog Corporation -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 196 18 970 A 1

⑲ Aktenzeichen: 196 18 970.5
⑳ Anmeldetag: 10. 5. 86
㉑ Offenlegungstag: 13. 11. 97

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 D 513/04
C 07 D 519/00
A 61 K 31/445
// (C 07 D 513/04,
277:00,221:00) (C 07 D
519/00,513:04,
471:08) C 07 D 521/00

DE 196 18 970 A 1

⑦① Anmelder:
Klinge Pharma GmbH, 81673 München, DE

⑦④ Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑦② Erfinder:
Eisenburger, Rolf, Dr., 85614 Kirchseeon, DE; Reiter,
Friedemann, Dr., 85460 Putzbrunn, DE; Schemainda,
Isabel, 80804 München, DE; Seibel, Klaus, Prof. Dr.,
82166 Gräfelfing, DE

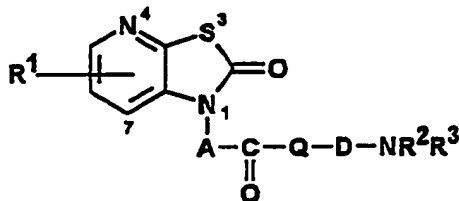
⑤⑥ Entgegenhaltungen:
GB 12 70 841
GB 12 38 673
US 42 79 909
EP 02 96 455 A1
EP 02 32 740 A1
JP-Kokai 63-17881;
JP-Kokai 59-130890;
JP-Kokai 59-95290;
JP-Kokai 59-5192;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Neue Thiazolopyridine

⑤⑦ Die Erfindung betrifft neue Thiazolopyridinverbindungen
gemäß Formel (I)

(I)



Verfahren zu ihrer Herstellung, Zwischenprodukte und Arzneimittel mit einem Gehalt an diesen Verbindungen sowie deren Verwendung bei der Therapie verschiedener Erkrankungen, insbesondere asthmatischer Erkrankungen, einschließlich obstruktiver Bronchial- sowie Lungenerkrankungen.

Die neuen Stoffe zeichnen sich durch eine spezielle Substitution der Amidkomponenten unter Erhalt wertvoller pharmakologischer Eigenschaften aus.

DE 196 18 970 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Thiazolopyridinverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, Zwischenprodukte, Arzneimittel mit einem Gehalt an diesen Verbindungen sowie deren Verwendung bei der Therapie verschiede-
 5 ner Erkrankungen, insbesondere asthmatischer Erkrankungen, einschließlich obstruktiver Bronchial- sowie Lungenerkrankungen. Die Erfindung ist in den Ansprüchen im einzelnen gekennzeichnet.

Technischer Hintergrund

10 Erkrankungen der Luftwege breiten sich in den westlichen Industrieländern in zunehmendem Maße aus. Etwa 5% der Bevölkerung in den westlichen Ländern leiden unter Asthma bronchiale, wobei die Inzidenz bei Kindern etwa zwei- bis dreimal so hoch liegt wie bei Erwachsenen. Diese, sich immer weiter ausbreitende, schwere Erkrankung führt zu einer zunehmenden Zahl von Todesfällen. Die Symptomatik asthmatischer Zustände imponiert vor allem durch einen Bronchospasmus, ein Schleimhautödem und Störungen der Drüsensekretion
 15 mit zähem und übermäßig abgesondertem Schleim (Hyperkrinie und Dyskrinie) bei gleichzeitig gesteigerter Bronchohyperreaktivität. Das Asthmageschehen ist mit einer gestörten Homöostase verschiedener Mediatoren, wie z. B. von u. a. Histamin, Leukotrienen oder Prostagandinen verknüpft. Mit der Bronchialasthmaerkrankung geht im allgemeinen auch ein Entzündungsgeschehen einher. Die bisher bekannten Antiasthmatika stellen entweder spezifische, hochselektive Mediator-Antagonisten dar oder selektiv wirksame β -adrenerge Pharmaka
 20 mit einem relativ hohen bronchodilatatorischen β_2 -Effekt und geringerem kardiostimulierendem β_1 -Effekt, wie z. B. dem Metaproterenol. Neben diesen zur Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führenden Substanzen gehört auch das Theophyllin, das aber im Gegensatz zu den erstgenannten bronchodilatatorischen Substanzen durch einen anderen Mechanismus wirkt. Dieser häufig verordnete Arzneistoff wird nicht nur im akuten Anfall, sondern auch in der Langzeitbehandlung angewendet, obschon die Potenz dieses Pharmakons sehr gering ist.

25 Als Hemmstoff für die Freisetzung von Mediatoren ist das Dinatriumchromoglykat bzw. die Chromoglycinsäure bekannt, welche die bronchiale Hyperreagibilität vermindert. Unter den anticholinergen Substanzen werden in Einzelfällen das Atropin bzw. dessen Derivate Ipratropium und das Oxitropium eingesetzt.

Als Substanzen mit einem vielfältigen Wirkungsmechanismus, beispielsweise sowohl im Hinblick auf eine vermehrte β_2 -Rezeptorsynthese als auch eine Inhibierung der Leukotriensynthese werden eine Reihe von Kortikosteroiden angewendet. Davon abgesehen, daß diese hormonellen Stoffe keine direkte broncholytische
 30 Wirkung ausüben, hat diese Verbindungsgruppe eine Reihe von schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen, wie z. B. Störungen des Kohlehydrat-, Protein- sowie des Fettstoffwechsels, des Elektrolyt- und Wasserhaushalts (Ödembildung), des endokrinen Systems, z. B. in Form diabetogener Effekte oder von Nebennierenrindeninsuffizienz, Erhöhung des intraokulären Drucks etc. zur Folge.

35 Obschon die Erkenntnisse in der Pathophysiologie und Entstehungsmechanismen des Asthma bronchiale in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte gemacht haben, sind die bisherigen arzneitherapeutischen Erfolge bei der Behandlung des asthmatischen Formenkreises nicht besonders befriedigend.

Dabei ist vor allem klar geworden, daß den asthmatischen Erkrankungen ein sehr komplexes Geschehen zugrundeliegt, von welchem wesentliche Mechanismen in ihrer Bedeutung, wie z. B. der obenstehend erwähnte
 40 Effekt von Mediatoren, erkannt wurden.

Die bis heute bekannten, bei der Behandlung des Asthma bronchiale applizierten Wirkstoffe lassen insbesondere deshalb zu wünschen übrig, weil sie entweder keine direkte broncholytische Wirkung entfalten, wie z. B. die oben diskutierten Glukokortikoide oder das Nedocromil und Ketotifen bzw. Stoffe, welche die bronchiale Hyperreaktivität nicht mindern, wie z. B. β_2 -Sympathomimetika in Form des Isoproterenols bzw. des oben
 45 genannten Metaproterenols.

Bislang konnte noch kein Wirkstoff gefunden werden, für den nicht mindestens eine dieser Einschränkungen gelten würde.

Aus der JP-A-63 017881 sind bereits Thiazolopyridine neben Benzothiazolinonen bekannt, die mit einer Piperidingruppe substituiert sind und Amid-Derivate von Oxothiazolopyridylcarbonsäuren mit einfachen Ami-
 50 no-, Hydroxy- und Ketopiperidinen darstellen, wobei die Aminogruppe nicht substituiert ist. Diesen Verbindungen wird eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung zugeschrieben. Eine Brauchbarkeit dieser in den beiden vorstehend genannten Publikationen beschriebenen Verbindungen zur Behandlung asthmatischer Zustände ist nicht offenbart.

Ferner ist bekannt, daß manche 2-Oxo-thiazolo[5,4-b]pyridine nützliche pharmakologische Eigenschaften aufweisen. So werden in der JP 59-130890 1,2-Dihydro-2-oxo-thiazolopyridylcarbonsäuren, ihre Ester und Nitrile beschrieben, die antipyretische, antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften aufweisen. Dieselben Wirkungen werden in JP-A-59-095290 im Vergleich zum vorstehenden Stand der Technik in einfacherer Weise
 55 substituierten Piperidinen und Piperaziden dieser Carbonsäuren zugeschrieben.

Piperazide und Homopiperazide ebensolcher Oxothiazolopyridin-carbonsäuren, die am zweiten Stickstoffatom des (Homo)-Piperazinringes in spezifischer Weise substituiert sind, werden in der EP-A-0 296 455 als
 60 Stoffe mit antithrombotischen, entzündungs- und plättchenaggregationshemmenden sowie analgetischen Eigenschaften offenbart.

Aus der EP-A-232 740, welche den strukturell nächststehenden Stand der Technik bildet, sind bereits piperazinsubstituierte Thiazolopyridine und Benzothiazolverbindungen bekannt, denen neben einer antianaphylaktischen Wirkung auch analgetische, antiarthritische und thrombozytenaggregationsinhibierende Aktivitäten zu-
 65 geschrieben werden. Die Mehrzahl der darin exemplifizierten piperazinsubstituierten Verbindungen kann jedoch an dem Piperazinring weiter mit einer NO-Gruppe substituiert sein, welche jedoch die in der Fachwelt bekannte Gefahr einer kanzerogenen Wirkung mit sich bringt, so daß von deren Anwendung generell abzuraten

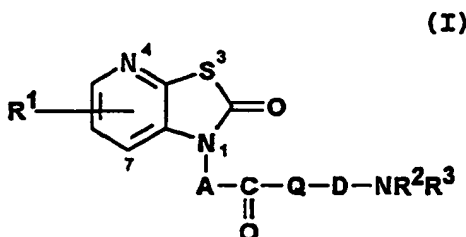
ist. Die Giftigkeit von N-Nitroso-Verbindungen geht unter anderem beispielsweise aus E. Mutschler: Arzneimittelwirkungen, Stuttgart (1991), Seiten 731—732, hervor.

Darüber hinaus kann ein kleinerer Umfang der in der EP-A-232 740 offenbarten Derivate am Piperazinring eine nichtsubstituierte Aminogruppe tragen. Diese Art der Substitution bedingt eine Hydrazinfunktion. Es sind eine Reihe von Hydrazinabkömmlingen bekannt, die selbst und großenteils auch nach ihrer Metabolisierung stark wirksame Zytostatika darstellen, die starke Zellgifte mit mitosehemmenden und Chromatinbrüche verursachenden Aktivitäten sind (vgl. P.T. Ammon, Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen, Stuttgart, (1986), Seite 942). In diesem Zusammenhang wäre noch zu erwähnen, daß Hydrazin selbst lungenschädigende Wirkungen besitzt, so daß generell bei derartigen Derivaten, insbesondere bei Langzeittherapien, starke Bedenken angezeigt sind.

Der Einsatz dieser Derivate mit einer Hydrazin- oder Nitrosfunktion kann einen schädigenden Einfluß ausüben, so daß aus arzneitherapeutischer Sicht die Applikation derartiger Arzneistoffe mit potentiell toxischen funktionellen Gruppen bei der Langzeittherapie insbesondere von chronischen Erkrankungen auf starke Bedenken stößt. Bei der Arzneitherapie chronischer Erkrankungen sollten deshalb nur solche Stoffe appliziert werden, die toxikologisch unbedenklich sind.

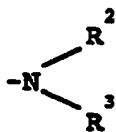
Es bestand daher die Aufgabe, beispielsweise zumindest in toxikologischer Hinsicht verbesserte neue Thiazolopyridinderivate zu schaffen.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht in der Bereitstellung von Verbindungen, die cyclische Amidderivate von 1,2-Dihydro-2-oxothiazolopyridylcarbonsäuren der folgenden allgemeinen Formel (I)



darstellen, deren Substituenten untenstehend im einzelnen charakterisiert sind.

Es ist in unerwarteter Weise gelungen, durch die neuartige erfindungsgemäße, nachstehend definierte Mono- oder Disubstitution der terminalen Aminokomponente



die Gefahr toxischer Nebenwirkungen weitgehend zu eliminieren und im Gegensatz zu den strukturell nächststehenden Stoffen mit einer nichtsubstituierten Aminogruppe in direkter Bindung am Stickstoff völlig neue, völlig andersartige pharmakologische Aktivitäten, insbesondere in Form von direkt bronchodilatatorischen und mediatorinhibierenden Wirkungen, zu erzielen.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die erfindungsgemäßen Stoffe zur Behandlung von Asthma bronchiale geeignet sind und auch bei Langzeitverabreichung eine hohe Verträglichkeit zeigen sowie an möglichst vielen Orten des pathologischen Geschehens infolge von asthmatischen Zuständen, insbesondere der Bronchokonstriktion und mediatorbedingten Störungen, therapeutisch eingreifen. Vorteilhafterweise ist dabei die Gefahr von bedenklichen Nebenwirkungen der bislang bekannten, strukturell ähnlichen Wirkstoffe, die z. B. als Thrombozytenaggregationshemmer oder Analgetika verwendet werden, weitgehend ausgeschaltet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den neuen medizinischen Indikationen sind deshalb aus toxikologischer Sicht unbedenklich. Dies ist insofern überraschend, als die bekannten strukturell nahestehenden Stoffe mit einer freien Aminogruppe, wie eingangs geschildert, ein ganz unterschiedliches Wirkspektrum besitzen, wobei deren bekannte Aktivität auf die andersgeartete analgetische, entzündungswidrige, antithrombotische oder plättchenaggregationshemmende Wirkungen ohne Eignung für die Behandlung asthmatischer Zustände beschränkt ist. Mit anderen Worten, die strukturell neuen erfindungsgemäßen Stoffe sind nicht nur hinsichtlich ihrer toxikologischen Unbedenklichkeit, sondern auch im Hinblick auf ihre neuen pharmakologischen Wirkungen als Basis für die genannten medizinischen Indikationen von Nutzen. Dies ist deshalb in mehrfacher Hinsicht als Ergebnis einer überraschenden erfinderischen Tätigkeit zu bezeichnen.

Die Besonderheit der Wirkungsvielfalt der neuen Stoffe liegt vor allem in der Hemmung folgenden Vorgänge: der bronchialen Hyperreaktivität, der Extravasation von Bluteiweiß, von Bronchospasmen, die durch Mediatorfreisetzung aus immunkompetenten Zellen induziert wurden, der durch Freisetzung von Neuropeptiden aus den C-Fasern (eNANC) induzierten Bronchokonstriktion sowie der durch PAF induzierten Bronchokonstriktion, wobei gleichzeitig eine direkte bronchospasmolytische Wirkung entfaltet wird.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in der Therapie daher unter anderem gleichzeitig insbesondere eine ausgeprägte bronchodilatatorische Wirkung mit einer antagonisierenden Aktivität im Hinblick auf

eine Vielzahl von Mediatoren und eröffnen dadurch völlig neue medizinische Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere bei der Therapie asthmatischer Erkrankungen.

Als weitere interessante Indikationen der neuen erfindungsgemäßen Stoffe kommen beispielsweise die chronische venöse Insuffizienz sowie die Behandlung von Migräneattacken oder die Verwendung dieser Arzneistoffe als Antitussiva bei chronischem Husten oder zur Unterdrückung chronischer Schmerzen in Betracht.

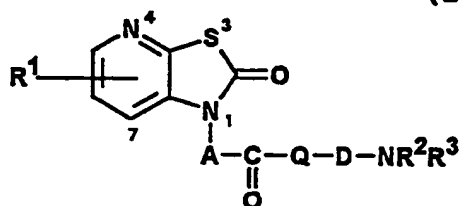
Die Substanzen lassen sich auch in diagnostischen Verfahren im Zusammenhang mit einer Austestung der Bronchoreagibilität verwenden. Die eingehende Erläuterung und Darstellung der Testergebnisse, auf welche sich die aufgefundenen neuen medizinischen Indikationen der neuen Verbindungen stützen, finden sich in dem experimentellen Pharmakologieteil im Anschluß an die Erläuterung der Synthese von End- und Zwischenprodukten nach der Beschreibung von Herstellungsbeispielen für Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind demnach 1,2-Dihydro-2-oxothiazolopyridinverbindungen gemäß der vorstehend genannten Formel (I)

15

(I)

20



25

worin

R¹ Halogen, darstellt und

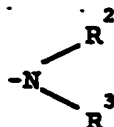
R² und R³ gleich oder verschieden sind,

R² Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl oder Dialkylaminoalkyl und

R³ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Acyl oder Alkansulfonyl bedeuten können, oder

R² und R³ zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, wobei der einen Ring bildende Substituent

35



40

aus den folgenden Heterocyclen ausgewählt sein kann:

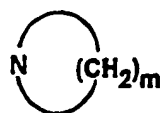
45

50

55

60

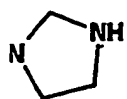
65



Xa)

5

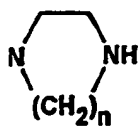
oder



Xb)

10

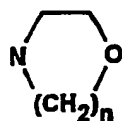
oder



Xc)

15

oder



Xd)

25

30

und diese Ringe durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxyalkyl, Dialkylamino-
alkyl oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe ein- oder zweifach substituiert sein können,
A aus gegebenenfalls jeweils durch ein oder mehrere Alkylgruppen substituiertem Alkylen oder Alkenylen
ausgewählt ist,
Q aus den folgenden Heterocyclen ausgewählt ist:

35

40

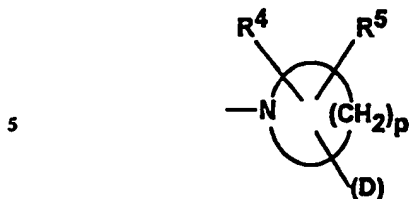
45

50

55

60

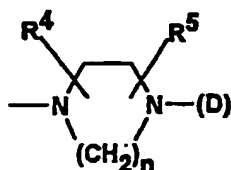
65



IXa)

oder

15

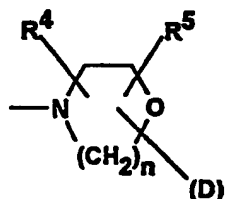


IXb)

25

oder

30



IXc)

40

wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann und

m 3 bis 5 bzw. 6 oder 3 bzw. 4 bis 7

n 2 oder 3, und

p 3 bis 5 bzw. 6 oder 3 bzw. 4 bis 7 bedeuten können,

45 R⁴ Wasserstoff, Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxyl oder Alkoxy-carbonyl, sowie

R⁵ Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeuten können, wobei

R⁴ und R⁵ gegebenenfalls zusammen unter Bildung eines bicyclischen Ringsystems eine Alkyl-Brücke, in

bevorzugter Weise eine C₁-C₄-, insbesondere C₁-C₃-Alkyl-Brücke, ausbilden können,

D in dem Falle, daß die Bindung zu Q über ein Kohlenstoffatom erfolgt, eine Einfachbindung,

50 gegebenenfalls jeweils durch Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes Alkyl-, oder

gegebenenfalls jeweils durch Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes Alkenyl darstellen

kann, wobei die Doppelbindung der Alkenylgruppe auch zum Ring Q erfolgen kann,

ein gegebenenfalls durch Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes Alkyl-, oder

einen Alkenyl-, Alkenyl- oder Alkylrest bedeuten kann, worin eine Methylgruppe durch ein Sauerstoff-

55 atom, Schwefelatom oder einen NR⁶-Rest isoster ersetzt sein kann, worin

R⁶ unabhängig von R⁵ aus Wasserstoff oder Alkyl ausgewählt ist, oder

D in dem Falle, daß die Bindung zu Q über ein Stickstoffatom erfolgt,

ein gegebenenfalls jeweils durch Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes Alkyl-, Alkenyl- oder Alkylrest bedeutet,

60 worin eine Methylgruppe durch ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder einen NR⁶-Rest isoster ersetzt sein kann, sowie deren

Stereoisomere und Salze,

worin bei den vorstehend genannten Substitutionen

65 die Alkenyl- und Alkenyl- sowie Alkylreste bevorzugt jeweils bis zu 8, 10 oder 12 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei deren mögliche Alkyl- und Alkoxy-substituenten jeweils in bevorzugter Weise mindestens 1 bis

höchstens 4, 6 und 8 Kohlenstoffatome aufweisen können,

ferner in den Resten R², R³, R⁴ und/oder R⁵ gegebenenfalls in Betracht kommende Alkenyl- und Alkylreste wie auch die Alkyl-, Cycloalkyl- und Hydroxyalkylreste, die Alkoxyalkyl-, Alkylaminoalkyl- und Aminoalkylreste

bzw. der Dialkylaminoalkylrest in bevorzugter Weise jeweils bis zu 8 oder 10, in besonders bevorzugter Weise mindestens 1, 2, 3, 4, 5 und bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen können und sich die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Alkylaminoalkyl- und Dialkylaminoalkylresten bevorzugt 2 bzw. 3 oder 4 bzw. bis zu 6, 8, 10 oder 12, 15 oder 18 Kohlenstoffatomen betragen kann,

die genannten Acyl- und Alkansulfonylreste in bevorzugter Weise bis zu 8, 10 oder 12, insbesondere mindestens 1, 2, 3 oder 4 und bis zu 5 oder 6 Kohlenstoffatome aufweisen kann,

der Alkoxycarbonylrest bis zu 6, 8 oder 10 Kohlenstoffatome, in bevorzugter Weise jedoch 2, 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatome aufweisen kann,

die Reste R^4 und R^5 zusammengekommen bei Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bevorzugt eine C_1-C_4 -Alkylidenbrücke, besonders bevorzugt eine C_1-C_3 -Alkylidenbrücke darstellen,

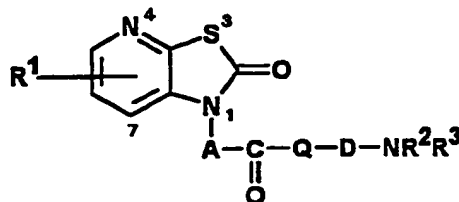
die genannten aliphatischen gesättigten und/oder ungesättigten Kohlenwasserstoffreste mit eventuellen funktionellen Gruppen jeweils unabhängig voneinander gerad- oder verzweigt-kettig sein können, und im Falle von 2 oder mehr, beispielsweise 3 Alkylresten in den genannten Gruppierungen, z. B. in den Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylresten, die Alkylreste unabhängig voneinander gleich oder verschieden und ebenfalls jeweils gerad- und/oder verzweigt-kettig sein können, und wobei gilt, daß

die Mindestanzahl an Kohlenstoffatomen in den genannten Substituenten je nach den Bindungsverhältnissen im Einzelfall jeweils 1, 2 oder auch 3 Kohlenstoffatome, d. h. 2 oder 3 Kohlenstoffatome im Falle der Alkenylgruppierungen und 3 Kohlenstoffatome im Falle von dreifach ungesättigten Alkylverbindungen, betragen können, wobei dies in gleicher Weise für die cyclischen Kohlenstoffverbindungen gilt, unter denen die Cyclopropylgruppe die geringstmögliche Anzahl von 3 Kohlenstoffatomen aufweist,

sowie bevorzugt deren Stereoisomere, wie gegebenenfalls cis/trans-Isomere, endo/exo-Isomere, Enantiomere, Diastereomere als reine Isomere oder in Form ihrer Mischungen sowie deren Säureadditionssalze.

Eine erfindungsgemäße Ausgestaltung der neuen Stoffe gemäß der Formel (I)

(I)



sind Verbindungen, bei denen

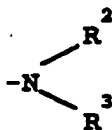
R^1 Halogen bedeutet, wobei

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können, und

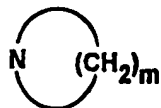
R^2 C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_2-C_6 -Alkoxyalkyl, C_2-C_6 -Aminoalkyl, C_3-C_{10} -Alkylaminoalkyl, C_4-C_{10} -Dialkylaminoalkyl und

R^3 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_1-C_6 -Acyl, C_1-C_6 -Alkansulfonyl darstellen,

R^2 und R^3 zusammen in dem Rest

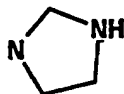


einen heterocyclischen Ring bilden können, wobei dieser Ring in diesem Falle aus den folgenden Heterocyclen ausgewählt sein kann:



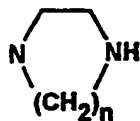
Xa)

oder



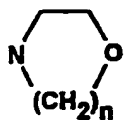
Xb)

oder



Xc)

oder

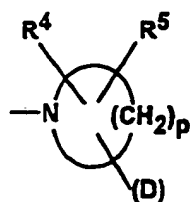


Xd)

und diese Ringe ein- oder zweifach durch C_1-C_4 -Alkyl, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_2-C_6 -Dialkylamino, C_1-C_4 -Hydroxyalkyl, C_3-C_{10} -Dialkylaminoalkyl oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe substituiert sein können,

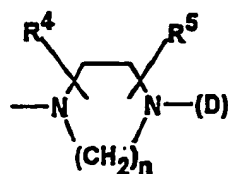
A aus gegebenenfalls jeweils durch ein oder mehrere C_1-C_3 -Alkylgruppen substituierte C_1-C_6 -Alkylen oder C_2-C_6 -Alkenylen ausgewählt ist,

Q aus den folgenden Heterocyclen ausgewählt ist:



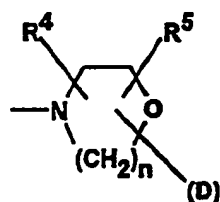
IXa)

oder



IXb)

oder



IXc)

wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls mindestens eine Doppelbindung enthalten kann und
m 3 bis 5 bzw. 6 oder 3 bzw. 4 bis 7
n 2 oder 3, und

p 3 bis 5 bzw. 6 oder 3 bzw. 4 bis 7 bedeuten können,

R⁴ Wasserstoff, C₁–C₆-Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxyl oder C₂–C₃-Alkoxy-carbonyl, sowie

R⁵ Wasserstoff oder einen C₁–C₆-Alkylrest bedeuten können,

wobei R⁴ und R⁵ gegebenenfalls zusammen unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems eine C₁–C₃-Alkylenbrücke bilden können,

D in dem Falle, daß die Bindung zu Q über ein Kohlenstoffatom erfolgt, eine Einfachbindung,

gegebenenfalls jeweils durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes C₁–C₁₀-Alkylen oder C₂–C₁₀-Alkenylen, wobei in letzterem Falle die Doppelbindung auch zum Ring Q erfolgen kann,

gegebenenfalls durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes C₃–C₁₀-Alkinylen oder

C₁–C₁₀-Alkylen, C₂–C₁₀-Alkenylen oder C₃–C₁₀-Alkinylen, in denen eine Methylengruppe durch O oder S oder NR⁶ isoster ersetzt ist, worin

R⁶ unabhängig von R⁵ aus Wasserstoff oder C₁–C₆-Alkyl ausgewählt ist, oder

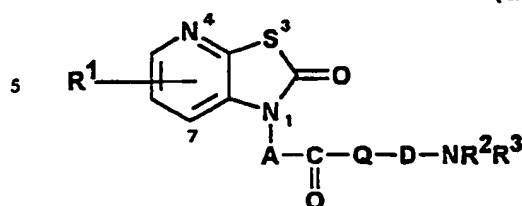
D in dem Falle, daß die Bindung zu Q über ein Stickstoffatom erfolgt,

gegebenenfalls jeweils durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes C₂–C₁₀-Alkylen, C₄–C₁₀-Alkenylen oder C₄–C₁₀-Alkinylen, oder C₂–C₁₀-Alkylen, C₄–C₁₀-Alkenylen, oder C₄–C₁₀-Alkinylen, in denen eine Methylengruppe durch O oder S oder NR⁶ isoster ersetzt ist,

sowie deren Stereoisomere und Säureadditionssalze.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausgestaltung sind Verbindungen, bei denen die darin bezeichneten Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und/oder R⁶ sowie A zusammen mit den übrigen in den vorstehenden Definitionen angegebenen Substitutionen gemäß der Formel (I)

(I)



die folgenden Bedeutungen aufweisen, in der

Halogen entweder Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet,

15 C₁—C₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt sein und eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Cyclopropylmethyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert-Pentyl-, Neopentyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclobutylmethyl- oder Hexylgruppe bedeuten kann,

Alkylen die Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen-, Hexamethylen-, Heptamethylen-, Octamethylen-, Nonamethylen- oder Decamethylengruppe darstellen kann,

20 C₃—C₆-Alkenyl geradkettig oder verzweigt sein und eine Allyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 2-Pentenyl-, 4-Pentenyl-, 2-Methyl-2-butenyl-, 3-Methyl-2-butenyl-, 2-Hexenyl-, 5-Hexenyl-, 4-Methyl-3-pentenyl- oder 2,2-Dimethyl-3-butenylgruppe darstellen kann,

Alkenylen eine Ethenylen-, Propenylen-, Butenylen-, Pentenylen-, Hexenylen-, Hexadienylen-, Heptenylen-, Octenylen-, Nonenylen- oder Decenylengruppe bedeuten kann,

25 C₃—C₆-Alkynyl geradkettig oder verzweigt sein und eine Propargyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, 4-Pentinyl-, 5-Hexinyl- oder 4-Methyl-2-pentinylgruppe bedeuten kann,

Alkynylen die Propinylen-, Butinylen-, Pentylen-, Hexinylen-, Heptinylen-, Octinylen-, Noninylen- oder Decinylengruppe und

C₃—C₆-Cycloalkyl die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe darstellen, wobei das C₁—C₆-Hydroxyalkyl eine Hydroxylgruppe in einer der vorstehend genannten C₁—C₆-Alkylgruppen enthält, worunter die Hydroxymethyl- und die Hydroxyethylgruppe bevorzugt sind,

30 C₁—C₄-Alkoxy neben dem Sauerstoffatom eine der vorstehend genannten C₁—C₄-Alkylgruppen enthält, worunter die Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy- oder tert-Butoxygruppe bevorzugt sind,

C₂—C₆-Alkoxyalkyl eine der vorstehend genannten Alkoxygruppen in einem der vorstehend genannten Alkylgruppen enthält, worunter die Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Methoxypropyl- oder Ethoxyethylgruppe bevorzugt sind,

35 C₂—C₅-Alkoxy-carbonylgruppen neben der Carbonylgruppe eine der vorstehend erwähnten C₁—C₄-Alkoxygruppen enthalten, worunter die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl- und tert-Butoxycarbonylgruppe bevorzugt sind,

C₂—C₆-Aminoalkyl eine Aminogruppe in einem der vorstehend genannten Alkylreste enthält, worunter die Aminoethyl-, Aminopropyl- oder Aminobutylgruppe bevorzugt sind,

40 C₃—C₁₀-Alkylaminoalkyl eine der oben genannten C₁—C₄-Alkylgruppen an der Aminogruppe einer der vorstehend genannten C₂—C₆-Aminoalkylgruppen trägt, worunter die Methylaminoethyl-, Methylaminopropyl-, Methylaminobutyl-, Ethylaminoethyl- oder Ethylaminopropylgruppe bevorzugt sind,

45 C₁—C₄-Alkylamino eine der vorstehend genannten C₁—C₄-Alkylgruppen enthält, worunter die Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Butylamino- und die tert-Butylaminogruppe bevorzugt sind,

C₂—C₈-Dialkylamino am Stickstoffatom zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten C₁—C₄-Alkylgruppen trägt, worunter die Dimethylamino-, Diethylamino-, Dipropylamino-, Diisopropylamino-, Isopropylmethylamino-, Dibutylamino- und tert-Butyl-methylaminogruppe bevorzugt sind,

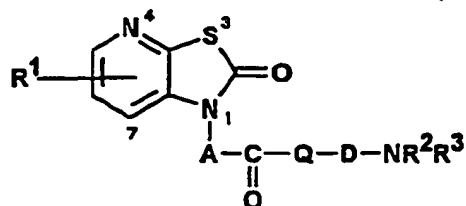
50 C₃—C₁₀-Dialkylaminoalkyl eine der oben genannten C₂—C₆-Dialkylaminogruppen an einer der vorstehend genannten C₁—C₆-Alkylreste trägt, worunter die Dimethylaminomethyl-, Dimethylaminoethyl-, Dimethylaminopropyl-, Dimethylaminobutyl-, Diethylaminomethyl-, Diethylaminoethyl-, Diethylaminopropyl-, Dipropylaminomethyl-, Dipropylaminoethyl-, tert-Butyl-methylaminomethyl- und die tert-Butyl-methylaminoethylgruppe bevorzugt sind,

55 C₁—C₆-AcyI den Rest einer aliphatischen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Carbonsäure bedeutet, worunter Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Acryloyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Methacryloyl-, Cyclopropylcarbonyl-, Pentanoyl-, Pivaloyl-, Cyclobutylcarbonyl-, Hexanoyl- und Dimethylacryloylgruppe bevorzugt sind, und

60 C₁—C₆-Alkansulfonyl vorzugsweise die Methansulfonyl-, Ethansulfonyl-, Propansulfonyl-, Butansulfonyl-, Pentansulfonyl- und Hexansulfonylgruppe darstellt und die Säureadditionssalze in Form der Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate sowie der Acetate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methansulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate oder Toluolsulfonate vorliegen können.

Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung stellen Verbindungen gemäß der Formel (I) dar,

(I)



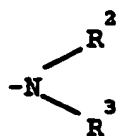
bei denen die bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R^1 bedeutet Halogen in 6-Position,

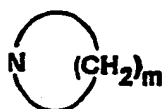
R^2 ist aus C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkynyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_2-C_6 -Alkoxyalkyl oder C_4-C_{10} -Dialkylaminoalkyl und

R^3 aus Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkynyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_1-C_6 -Acyl oder C_1-C_6 -Alkansulfonyl ausgewählt,

R^2 und R^3 können gleich oder verschieden sein oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, wobei

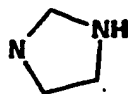


im Falle der Bildung eines heterocyclischen Ringes aus



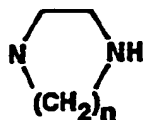
Xa)

oder



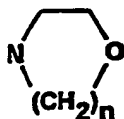
Xb)

oder



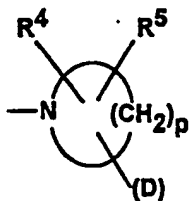
Xc)

oder



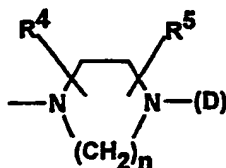
Xd)

ausgewählt ist und diese Ringe durch C_1-C_3 -Alkyl, Hydroxy, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Hydroxyalkyl, C_2-C_6 -Dialkylamino oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe substituiert sein können, A ist aus gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituiertem C_1-C_4 -Alkylen oder C_2-C_4 -Alkenylen und Q aus



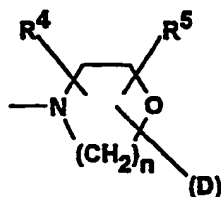
IXa)

oder



IXb)

oder



IXc)

ausgewählt, wobei der Ring ggf. eine Doppelbindung enthalten kann,
m, n und p weisen die folgenden Bedeutungen auf:

m = 3 bis 7

n = 2 oder 3 und

p = 3 bis 7,

R⁴ stellt Wasserstoff, C₁–C₃-Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxyl oder C₂–C₅-Alkoxy-carbonyl dar und

R⁵ ist Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl oder

R⁴ und R⁵ bilden ggf. zusammen eine C₁–C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems,

D ist im Falle einer Bindung zu Q über ein Kohlenstoffatom aus einer Einfachbindung, aus C₁–C₈-Alkylen oder C₂–C₈-Alkenylen ausgewählt, wobei die Doppelbindung auch zum Ring Q erfolgen kann, oder ist aus C₄–C₈-Alkinylen ausgewählt,

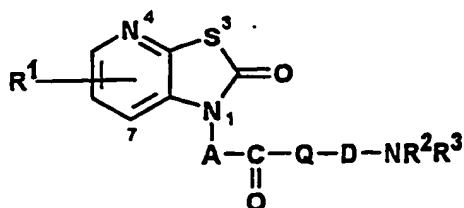
wobei diese Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylen-gruppen ggf. jeweils durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy substituiert sein können, oder

in welchen ggf. jeweils eine Methylengruppe durch O oder S oder NR⁶ isoster ersetzt sein kann, wobei R⁶ unabhängig von R⁵ aus Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl ausgewählt ist, oder

D ist im Falle einer Bindung zu Q über ein Stickstoffatom aus C₂–C₈-Alkylen, C₄–C₈-Alkenylen oder C₄–C₈-Alkinylen ausgewählt, welche ggf. jeweils durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy substituiert sein können oder in welchen ggf. jeweils eine Methylengruppe durch O oder S oder NR⁶ isoster ersetzt sein kann, wobei R⁶ unabhängig von R⁵ aus Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl ausgewählt ist.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung stellen Verbindungen gemäß der Formel (I) dar,

(I)



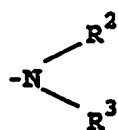
bei denen die bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ bedeutet Brom oder Chlor in 6-Position,

R² ist aus C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkynyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, C₂-C₃-Hydroxyalkyl oder C₄-C₈-Dialkylaminoalkyl ausgewählt,

R³ ist aus C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkynyl, C₁-C₃-Acyl oder C₁-C₃-Alkansulfonyl ausgewählt, wobei

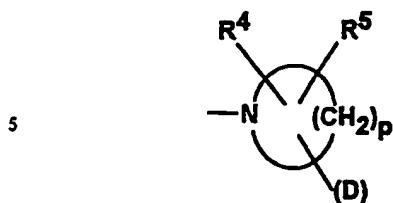
R² und R³ gleich oder verschieden sein oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden können, und



im Falle der Bildung eines heterocyclischen Ringes aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin, Piperazin, Homopiperazin oder Morpholin ausgewählt, wobei der Ring jeweils durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Hydroxyalkyl, C₂-C₄-Dialkylamino oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe substituiert sein kann,

A stellt eine Methylengruppe dar, und

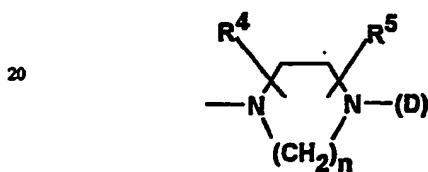
Q ist aus



10 IXa)

oder

15

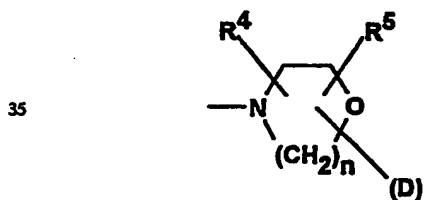


25

IXb)

oder

30



40

IXc)

ausgewählt, wobei der Ring ggf. eine Doppelbindung enthalten kann,
m, n und p weisen die folgenden Bedeutungen auf:

m = 3 bis 6,

n = 2 oder 3, und

45 p = 3 bis 5 bzw. 6 oder 3 bis 7,

R⁴ stellt Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl und

R⁵ Wasserstoff dar,

50 D ist im Falle einer Bindung zu Q über ein Kohlenstoffatom aus C₁–C₆-Alkylen oder C₂–C₆-Alkenylen ausgewählt, wobei die Doppelbindung auch zum Ring Q erfolgen kann, oder ist aus C₃–C₆-Alkinylen ausgewählt, wobei in diesen Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylenresten ggf. jeweils eine Methylengruppe durch O oder NR⁶ isoster ersetzt sein kann und

R⁶ ist ausgewählt aus Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl, oder

55 D ist im Falle einer Bindung zu Q über ein Stickstoffatom aus C₂–C₆-Alkylen, C₄–C₆-Alkenylen oder C₄–C₆-Alkinylen ausgewählt, in welchen ggf. jeweils eine Methylengruppe durch O oder NR⁶ isoster ersetzt sein kann, wobei

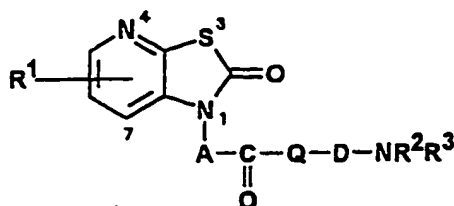
R⁶ aus Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl ausgewählt ist.

Eine ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausgestaltung der Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I)

60

65

(I)



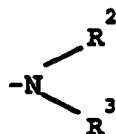
stellen Verbindungen dar, worin

R¹ Brom und Chlor in 6-Position und

A eine Methylengruppe bedeuten,

Q aus Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin, Piperazin und Homopiperazin,

D aus Ethylen, Ethenylen, Propylen und Butylen ausgewählt sind und



aus Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Allylamino, tert-Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Diisopropylamino, Diallylamino, Methylpropylamino, Methylallylamino, Methyl-tert-butylamino, Ethylallylamino, Pyrrolidiny, 2-Oxopyrrolidiny, Piperidiny, Morpholino und Hexahydroazepiny ausgewählt sind.

Die Verbindungen der Formel (I) können ggf. als cis- und trans- bzw. E- und Z-Isomere auftreten, beispielsweise, wenn A oder D eine Doppelbindung enthält. Gegenstand der Erfindung sind sowohl die reinen Isomeren wie ihre Mischungen. Weiter können Verbindungen der Formel (I) ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und demzufolge in verschiedenen optischen Isomeren (Enantiomeren, Diastereomeren) auftreten. Die Erfindung schließt alle optischen Isomeren und ihre racemischen oder nicht racemischen Mischungen mit ein. Schließlich können Verbindungen der Formel (I) als endo/exo-Isomere auftreten, falls das Ringsystem Q bicyclisch ist. Die reinen exo- und endo-Isomeren sowie ihre Mischungen sind von der Erfindung ebenfalls mit umfaßt.

Gegenstand der Erfindung sind weiter pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugte Beispiele für Additionssalze mit geeigneten anorganischen Säuren sind Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate. Additionssalze organischer Säuren sind bevorzugt Acetate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methansulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate und Toluolsulfonate.

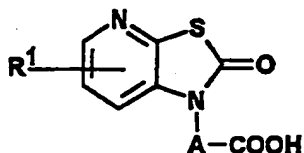
Verbindungen der Formel (I) sowie ihre Säureadditionssalze können ggf. auch als Hydrate oder andere Solvate vorliegen. Die Erfindung schließt solche Hydrate und Solvate mit ein.

Herstellung der Endprodukte

Die erfindungsgemäßen Stoffe in Form der Endprodukte werden nach an sich bekannten Verfahren in analoger Weise hergestellt. Als sogenannte Analogieverfahren kommen die verschiedenen Varianten a) bis d) in Betracht, wie sie im folgenden als weiterer beanspruchter Gegenstand beschrieben werden.

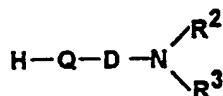
Verfahren (a)

Endprodukte in Form der Verbindungen der Formel (I) werden erhalten, indem man Carbonsäuren der Formel (II),



(II)

in denen R¹ und A die oben angegebene Bedeutung haben, oder ihre reaktiven Derivate mit Verbindungen der folgenden Formel (III) umsetzt,



(III)

5

worin Q, D, R² und R³ wie oben definiert sind.

Reaktive Derivate der Verbindung (II) können beispielsweise sein aktivierte Ester, Anhydride, Säurehalogenide (insbesondere Säurechloride), einfache niedrige Alkylester. Geeignete aktivierte Ester sind z. B. p-Nitrophenylester, 2,4,6-Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Cyanomethylester, Ester des N-Hydroxysuccinimids, des N-Hydroxyphthalimids, des 1-Hydroxybenzotriazols, des N-Hydroxypiperidins, des 2-Hydroxypyridins, des 2-Mercaptopyridins usw. Anhydride können sowohl symmetrische Anhydride sein oder gemischte, wie man sie beispielsweise mit Pivaloylchlorid oder mit Chlorformiaten erhält. Hierzu können aromatische (Chlorameisensäurephenylester), araliphatische (Chlorameisensäurebenzylester) oder aliphatische Chlorformiate (Chlorameisensäureethylester, -isobutylester) verwendet werden.

Die Umsetzung der Verbindungen gemäß Formel (II) mit den Verbindungen gemäß Formel (III) kann auch in Gegenwart von Kondensationsmitteln wie Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin usw. ausgeführt werden. Verwendet man Carbodiimide als Kondensationsmittel, können vorteilhaft Reagentien wie N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, 1-Hydroxybenzotriazol, N-Hydroxypiperidin usw. zugesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (III) können sowohl als freie Basen als auch in Form ihrer Säureadditionssalze zur Umsetzung verwendet werden. Zu bevorzugen sind hierbei die Salze anorganischer Säuren, also beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide oder Sulfate.

Die Umsetzung der Verbindungen gemäß Formel (II) oder ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen gemäß Formel (III) wird üblicherweise in einem geeigneten, vorzugsweise inerten Lösungsmittel ausgeführt. Als Beispiele seien genannt aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen), Ether (z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether), Ethylacetat, Acetonitril oder polare aprotische Lösemittel wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid N-Methylpyrrolidon. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren verwendet werden.

Die Reaktion wird ggf. in Gegenwart einer Hilfsbase ausgeführt. Geeignete Beispiele hierfür sind Alkalimetallcarbonate (Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat), Alkalimetallhydrogencarbonate (Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat), oder organische Basen wie beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Als Base kann auch ein entsprechender Überschuß der Verbindung gemäß Formel (III) verwendet werden. Werden die Verbindungen gemäß Formel (III) in Form ihrer Säureadditionssalze eingesetzt, so ist es zweckmäßig, die Menge der eingesetzten Hilfsbase äquivalent zu berücksichtigen.

Die Reaktionstemperaturen können — je nach Reaktivität der Edukte — in einem weiten Bereich variieren. Im allgemeinen wird die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -40°C und 180°C, vorzugsweise zwischen -10°C und 130°C durchgeführt, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels.

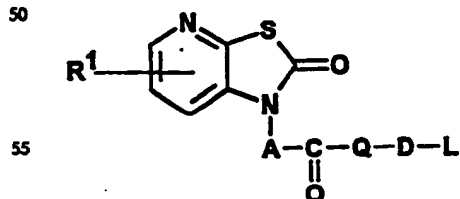
Die Ausgangsverbindungen gemäß Formel (II) und gemäß Formel (III) sind bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren in analoger Weise hergestellt werden. Die Herstellung verschiedener Beispiele für diese Ausgangsstoffe wird weiter unten im Anschluß an die Erläuterung der Synthese von End- und Zwischenprodukten beschrieben.

45

Verfahren (b)

Die Endprodukte in Form der Verbindungen gemäß Formel (I) können auch dadurch hergestellt werden, daß eine Verbindung der Formel (IV),

50



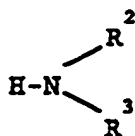
55

(IV)

60

in der R¹, A, Q und D die oben angegebene Bedeutung haben und L eine geeignete Abgangsgruppe oder reaktive Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel (V),

65



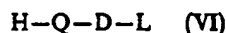
(V)

umgesetzt wird, wobei in der Formel (V) R^2 und R^3 die obenstehenden Bedeutungen aufweisen.

In den Verbindungen der Formel (IV) kann die Austrittsgruppe L ein reaktives Derivat eines Alkohols sein, beispielsweise als Halogenid ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod darstellen oder sie kann einen Sulfonsäureester, also beispielsweise einen Methansulfonyloxyrest, Trifluormethansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy- oder m-Nitrobenzolsulfonyloxyrest bedeuten. Eine reaktive Gruppe L kann z. B. eine endständige Epoxidgruppe sein.

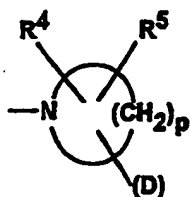
Die Umsetzung der Verbindungen gemäß den Formeln (IV) und (V) erfolgt üblicherweise in einem geeigneten inerten Lösungsmittel. Solche Lösungsmittel können z. B. sein aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol), Ether (z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycoldimethylether), Ethylacetat, Acetonitril, Ketone (Aceton, Ethylmethylketon), polare protische Lösungsmittel wie Alkohole (Ethanol, Isopropanol, Butanol, Glycolmonomethylether) oder polare aprotische Lösemittel wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon. Es können sowohl reine Lösemittel als auch Gemische aus zwei oder mehreren verwendet werden. Vorzugsweise werden die Umsetzungen in Gegenwart von Basen durchgeführt, wobei dieselben wie oben im Verfahren (a) genannten zur Anwendung kommen können. Werden als Verbindung gemäß der Formel (IV) Chloride oder Bromide eingesetzt, so läßt sich die Umsetzung durch Zusatz von Alkalimetalliodiden (Natriumiodid, Kaliumiodid) beschleunigen. Die Reaktionstemperaturen können je nach Reaktivität der Edukte zwischen 0°C und 180°C variieren, liegen bevorzugt jedoch zwischen 20°C und 130°C .

Die erfindungsgemäßen Zwischenprodukte der Formel (IV) können z. B. in der Weise hergestellt werden, daß man die Carbonsäuren der Formel (II) oder ihre aktivierten Derivate unter den in Verfahren (a) genannten Bedingungen mit Verbindungen der Formel (VI)



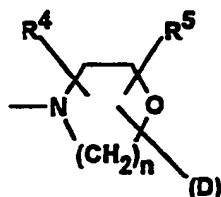
umsetzt, in welchen Q, D, und L wie oben definiert sind, wobei L eine geeignete Abgangs- oder reaktive Gruppe darstellen. Sie können vorteilhaft auch dadurch hergestellt werden, daß man die Carbonsäuren der Formel (II) mit Aminoalkoholen der Formel (VI) umsetzt, in denen L eine Hydroxygruppe ist, und in den erhaltenen Zwischenprodukten gemäß Formel (IV) die alkoholische Hydroxylgruppe nach in der Fachwelt bekannten Verfahren in die oben genannten reaktiven Derivate, also z. B. Halogenide oder Sulfonsäureester überführt.

Erfindungsgemäße Zwischenprodukte in Form der Verbindungen der Formel (IV), in denen Q den Formeln



IXa)

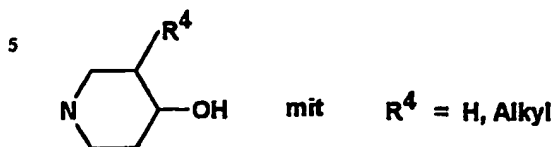
und



IXc)

entspricht und worin R^1 , A und D wie oben definiert sind und L eine Hydroxygruppe, ein Chlor- Brom- oder

Iodatom, eine Alkansulfonyloxygruppe, eine Perfluoralkansulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, sind neu, jedoch mit Ausnahme von Verbindungen gemäß der Formel (IV), in denen Q



10 bedeutet, wie sie in der JP 63/017881 beschrieben sind.

Diese neuen Zwischenprodukte gemäß der Formel (IV) sowie ihre Verwendung zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte gemäß Formel (I) sind daher ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

15 In der weiter unten stehenden Tabelle 4 sind im Anschluß an die Erläuterung von Synthesebeispielen für Zwischenprodukte beispielhaft ausgewählte erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (IV) ohne jegliche Beschränkung mit ihren jeweiligen Substituentenbedeutungen wiedergegeben.

Die erfindungsgemäßen Endprodukte lassen sich aber auch anhand der folgenden Analogieverfahren gemäß den Varianten c) und d) synthetisieren:

20 Verfahren (c)

Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylrest gemäß den obstehenden Definitionen ist, lassen sich außer nach den Verfahren (a) und (b) auch dadurch herstellen, daß man Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 Wasserstoff bedeutet, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel

25 R^3-L (VII)

umsetzt, wobei R^3 ein definitionsgemäßer Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylrest ist und L wie oben definiert ist. Die Umsetzung der Verbindungen (I, $R^3 = H$) mit den Verbindungen (VII) kann hierbei unter Bedingungen erfolgen, wie sie in Verfahren (b) beschrieben sind.

Verfahren (d)

35 Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 einen Acylrest oder Alkansulfonylrest gemäß vorstehender Definition darstellt, lassen sich außer nach den Verfahren (a) und (b) auch dadurch herstellen, daß man Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 Wasserstoff bedeutet, mit einer Carbonsäure bzw. einer Alkansulfonsäure der Formel (VIII) umsetzt, in der R^3 einen definitionsgemäßen Acyl- bzw. Alkansulfonylrest bedeutet,

40 R^3-OH (VIII)

oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten zur Reaktion bringt. Bevorzugte reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren bzw. Sulfonsäuren der Formel (VIII) sind symmetrische oder unsymmetrische Carbonsäureanhydride bzw. Sulfonsäureanhydride oder Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurehalogenide, insbesondere Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurechloride. Die Umsetzung der Säuren der Formel (VIII) bzw. ihrer reaktiven Derivate mit den

45 Verbindungen [der Formel (I), $R^3 = H$] erfolgt dabei vorzugsweise in Gegenwart von Hilfsbasen in Lösungsmitteln und unter Bedingungen, wie sie im Verfahren (a) beschrieben sind. Die nach den Verfahren (a), (b), (c) oder (d) hergestellten Verbindungen der Formel (I) können in an sich bekannter Weise isoliert und gereinigt werden, beispielsweise indem man nach Abdestillieren des Lösungsmittels den Rückstand der Verteilung, Extraktion, Umfällung oder Umkristallisation oder einer anderen Reinigungsmethode unterwirft. Bevorzugt sind hierfür die Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial oder die präparative Mittel- oder Hochdruckchromatographie.

50 Die Verbindungen der Formel (I) werden üblicherweise zunächst in Form ihrer freien Basen oder deren Hydrate oder Solvate erhalten, je nach Art der Isolierung und Reinigung. Ihre Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren erhält man in üblicher Weise durch Umsetzung der Base mit der gewünschten Säure in einem geeigneten Lösungsmittel. Je nach Zahl der basischen Zentren der Verbindungen der Formel (I) können ein oder mehrere äquivalente Säure pro Mol Base gebunden werden.

60 Geeignete Lösungsmittel sind z. B. chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform; Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran; Acetonitril; Ketone wie Aceton oder Ethylmethyleketon; Ester wie Methylacetat oder Ethylacetat oder niedermolekulare Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol; und Wasser. Es können sowohl reine Lösungsmittel als auch Gemische aus zwei oder drei Lösungsmitteln verwendet werden. Die Salze können durch Auskristallisieren, Ausfällen oder Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden. Sie fallen hierbei ggf. als Hydrate oder Solvate an.

65 Aus den Salzen lassen sich die Basen durch Alkalisieren zurückgewinnen, beispielsweise mit wäßriger Ammoniaklösung, Alkalicarbonat oder verdünnter Alkalilauge.

Synthesebeispiele für erfindungsgemäße Endprodukte gemäß der Formel (I)

In den Herstellungsbeispielen für Endprodukte stehen die Abkürzungen für folgende Begriffe:

Schmp. = Schmelzpunkt,

Kp. = Siedepunkt,

Zers. = Zersetzung,

RT = Raumtemperatur,

h = Stunde(n),

min = Minuten.

¹H-NMR-Spektrum = Protonenresonanzspektrum, aufgenommen bei 100 MHz. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm gegen TMS als Standard ($\delta = 0.0$) angegeben, wobei

s = Singulett,

d = Dublett,

dd = Doppeldublett,

t = Triplet,

q = Quartett,

m (mz) = (zentriertes) Multiplett;

THF = Tetrahydrofuran,

DMF = Dimethylformamid,

DMSO = Dimethylsulfoxid,

abs. = absolut;

HBr = Bromwasserstoff,

CDI = Carbonyldiimidazol,

EDC = N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid,

EEDQ = 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin,

HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol,

TEA = Triethylamin.

Synthese der Endprodukte gemäß der Formel (I)

Beispiel 1

6-Chlor-1-[4-(2-dimethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin Hydrochlorid (Substanz 51 als Hydrochlorid)

33,4 g (136,6 mmol) 6-Chlor-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin und 24,4 g (150,3 mmol) CDI werden in 340 ml abs. THF 1h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Anschließend kühlt man ab, gibt bei 5–10°C 37,6 g (164 mmol) 4-(2-Dimethylaminoethyl)-piperidin Dihydrochlorid zu und tropft danach bei der gleichen Temperatur unter Rühren 50,2 ml (361 mmol) TEA ein. Die Suspension wird ohne weitere Kühlung 5h bei RT gerührt. Anschließend engt man im Vakuum etwa auf die Hälfte ein und verteilt den Rückstand zwischen je 500 ml Wasser und Ethylacetat. Die organische Phase wäscht man zweimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der harzige Rückstand wird in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz.NH}_3$ im Verhältnis 90/9/1 gelöst und durch eine Kieselgelschicht filtriert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und abrotiert. Das harzige Rohprodukt wird in 330 ml Isopropanol unter Erwärmen gelöst und mit 28 ml ca. 8M isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das in der Kälte abgeschiedene Hydrochlorid wird abgesaugt, getrocknet und aus 550 ml Methanol umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle mit einem Schmp. von 254–259°C (Zers.) in einer Ausbeute von 27,2 g (48%) erhalten.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ MG = (419,4)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1685, 1635 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1575 cm^{-1}

¹H-NMR-Spektrum (D_2O):

0,90–1,90 (7H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$)

2,65 (1H, m, CONCH)

2,75 (6H, s, $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$)

2,90–3,30 (3H, m, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CONCH}$)

3,80 (1H, m, CONCH)

4,20 (1H, m, CONCH)

4,75 (1H, d, NCHCO; J = 18 Hz)

4,96 (1H, d, NCHCO; J = 18 Hz)

7,43 (1H, d, Pyridin, J = 1,9 Hz)

8,15 (1H, d, Pyridin, J = 1,9 Hz)

Beispiel 2

6-Chlor-1-[4-(2-diethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin Hydrobromid (Substanz 60 als Hydrobromid)

Analog zu Beispiel 1 werden 4,0 g (16,4 mmol) 6-Chlor-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin und 2,9 g (18,0 mmol) CDI in 50 ml abs. THF 1h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man ab, gibt 5,0 g (19,6 mmol) 4-(2-Diethylaminoethyl)-piperidin Dihydrochlorid zu und tropft danach unter Rühren und Eiskühlung 5,5 ml (39,2 mmol) TEA, gelöst in 40 ml abs. THF, ein. Die Suspension wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. An schließend zieht man das Lösemittel im Vakuum weitgehend ab und verteilt den Rückstand zwischen 100 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das harzige Rohprodukt wird an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 90/10 als Eluiermittel chromatographisch vorgereinigt und anschließend mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 97/3 einer Flash-Chromatographie unterworfen. Das isolierte Produkt (3,2 g) wird aus einer kleinen Menge Chlorbutan/Diisopropylether kristallisiert. Es werden 2,3 g (34%) farblose Kristalle gewonnen.

1,3 g der freien Base werden in 5 ml Isopropanol gelöst und durch Einleiten von gasförmigen HBr bei RT in das Hydrobromid überführt. Die farblosen Kristalle weisen einen Schmp. von 216–223°C (Zers.) auf und werden in einer Ausbeute von 1,0 g (64%) gewonnen.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HBr}$, MG = (491,9)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1680, 1645 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1575 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (D_2O):

1.11 (6H, t, CH_3 , J = 7.3 Hz)

1.20–1.90 (7H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$)

2.60 (1H, mz, CONCH)

3.10 (7H, mz, $\text{N}^+(\text{CH}_2)_3$ und CONHCH)

3.80 (1H, mz, CONCH)

4.20 (1H, mz, CONCH)

4.74 (1H, d, NCHCO, J = 18 Hz)

4.94 (1H, d, NCHCO, J = 18 Hz)

7.42 (1H, d, Pyridin, J = 1.9 Hz)

8.12 (1H, d, Pyridin, J = 1.9 Hz)

Beispiel 3

6-Brom-1-[4-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-ethyl]-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 134)

Analog zu Beispiel 1 werden 3,5 g (12,1 mmol) 6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin und 2,2 g (13,3 mmol) CDI in 50 ml abs. THF 1h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man ab, gibt 3,4 g (14,5 mmol) 4-[2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-piperidin Hydrochlorid zu und tropft danach unter Rühren und Eiskühlung 2,4 ml (16,9 mmol) TEA, gelöst in 40 ml abs. THF, ein. Die Suspension wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend zieht man das Lösemittel im Vakuum weitgehend ab und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das amorphe Rohprodukt wird zweimal an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 98/2 als Eluiermittel chromatographisch gereinigt und anschließend aus 1-Chlorbutan umkristallisiert. Es werden 2,8 g (49%) farblose Kristalle mit einem Schmp. von 159°C erhalten.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$, MG = (467,4)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1690, 1670, 1650 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1}

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

1.00–2.60 (11H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ und Pyrrolidin- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$)

2.65 (1H, mz, CONCH)

2.90–3.60 (5H, m, 5 CONCH)

3.90 (1H, mz, CONCH)

4.50 (1H, mz, CONCH)

4.60 (1H, d, NCHCO, J = 16 Hz)

4.82 (1H, d, NCHCO, J = 16 Hz)

7.37 (1H, d, Pyridin, J = 1.9 Hz)

8.33 (1H, d, Pyridin, J = 1.9 Hz)

Beispiel 4

6-Brom-1-[4-(2-pyrrolidylethyliden)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin Hydrochlorid (Substanz 192 als Hydrochlorid)

Analog zu Beispiel 1 werden 2,60 g (9,0 mmol) 6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin und 1,65 g (10,0 mmol) CDI in 50 ml abs. THF 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 5°C fügt man unter Rühren 2,40 g (9,5 mmol) 4-(2-Pyrrolidylethyliden)piperidin Dihydrochlorid zu und tropft 3,50 ml (25 mmol) TEA ein. Die Suspension wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Man verdünnt mit

75 ml Dichlormethan, extrahiert mit 10% Natronlauge, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der harzige Rückstand wird mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ im Verhältnis 90/10/1 als Eluiermittel an Kieselgel chromatographiert. Das gereinigte Produkt (28 g) löst man in 30 ml Isopropanol und versetzt mit 5 ml ca. 2,8M isopropanolischer Salzsäure. Das in der Kälte auskristallisierte Hydrochlorid wird aus Methanol unter Zusatz von Diethylether umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle mit einem Schmp. von 232–242°C (Zers.) erhalten. Die Ausbeute beträgt 2,5 g (57%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, MG = (487,9)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1685, 1635 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1565 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_2\text{O)}$:

1.92 (4H, m, Pyrrolidin- CH_2CH_2)

2.30 (4H, m, $=\text{C}(\text{CH}_2)_2$)

2.70–3.80 (10H, m, $\text{N}^+(\text{CH}_2)_3$ und $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$)

4.88 (2H, s, NCH_2CO)

5.36 (1H, t, $=\text{CHCH}_2$)

7.55 (1H, d, Pyridin, J = 1.8 Hz)

8.23 (1H, d, Pyridin, J = 1.8 Hz)

Beispiel 5

6-Brom-1-[4-(2-dipropylamino-ethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin Hydrochlorid (Substanz 65 als Hydrochlorid)

Zur Mischung aus 12,0 g (41,5 mmol) 6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin, 13,0 g (45,7 mmol) 4-(2-Dipropylaminoethyl)-piperidin Dihydrochlorid und 14,5 ml (103,8 mmol) TEA in 300 ml abs. Dichlormethan gibt man unter Eiskühlung 9,5 g (49,8 mmol) EDC und 8,3 g (49,8 mmol) HOBT. Die klare Lösung wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz einmal mit 1M NaOH und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase trocknet man über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der harzige Rückstand wird in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 90/10 gelöst und durch eine Kieselgelschicht filtriert. Die produktthaltigen Fraktionen werden vereinigt und abrotiert. Mittels MPLC ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 95/5) erhält man 9,0 g (45%) reine Base. Diese wird in 20 ml Isopropanol unter Erwärmen gelöst und mit 9,3 ml ca. 4M isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das in der Kälte abgeschiedene Hydrochlorid wird abgesaugt, getrocknet und aus 20 ml Ethanol/ 5 ml Diethylether umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle mit einem Schmp. von 215–217°C (Zers.) in einer Ausbeute von 7,7 g (36%) gewonnen.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, MG = (519,9)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1670, 1650 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_2\text{O)}$:

0.79 (6H, t, 2 CH_3 , J = 7.4 Hz)

1.00–1.90 (11H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ und 2 CH_3CH_2)

2.60 (1H, m, CONCH)

2.80–3.20 (7H, m, $\text{N}^+(\text{CH}_2)_3$ und CONCH)

3.90 (1H, m, CONCH)

4.20 (1H, m, CONCH)

4.75 (1H, d, NCHCO , J = 18 Hz)

4.96 (1H, d, NCHCO , J = 18 Hz)

7.55 (1H, d, Pyridin, J = 1.8 Hz)

8.23 (1H, d, Pyridin, J = 1.8 Hz)

Beispiel 6

6-Brom-1-[4-(2-pyrrolidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin (Substanz 117)

Analog zu Beispiel 5 werden 62,0 g (214 mmol) 6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin, 56,0 g (220 mmol) 4-(2-Pyrrolidylethyl)-piperidin Dihydrochlorid und 70 ml (500 mmol) TEA in 600 ml abs. Dichlormethan unter Rühren auf 5°C gekühlt. Man gibt 46,0 g (240 mmol) EDC und 38,0 g (240 mmol) HOBT (85%) zu, rührt 3 h ohne Kühlung weiter und läßt über Nacht bei RT stehen. Man extrahiert die Reaktionslösung mit 300 ml 10% Natronlauge, wäscht dreimal mit Wasser nach, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der als Rückstand verbleibende Feststoff wird zur Reinigung mit 300 ml Aceton unter Rühren zum Rückfluß erhitzt und nach Abkühlung auf RT wieder abgesaugt. Die Extraktion mit unter Rückfluß siedendem Aceton wird noch zweimal wiederholt. Man erhält farblose Kristalle mit einem Schmp. von 165–166°C in einer Ausbeute von 67,0 g (72%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$, MG = (453,4)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1675, 1650 cm^{-1}

- $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3):
 1.00–2.00 (11H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ und CH_2CH_2)
 2.30–2.90 (7H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ und CONCH)
 3.15 (1H, mz, CONCH)
 3.90 (1H, mz, CONCH)
 4.50 (1H, mz, CONCH)
 4.62 (1H, d, NCHCO, $J = 16$ Hz)
 4.81 (1H, d, NCHCO, $J = 16$ Hz)
 7.38 (1H, d, Pyridin, $J = 1.9$ Hz)
 8.38 (1H, d, Pyridin, $J = 1.9$ Hz)

Beispiel 7

- 6-Brom-1-[4-(2-pyrrolidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin
 Hydrochlorid (Substanz 117 als Hydrochlorid)

- 58,5 g (129 mmol) 6-Brom-1-[4-(2-pyrrolidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin werden in 300 ml Isopropanol mit 100 ml ca. 2,8M isopropanolischer Salzsäure unter Erwärmen gelöst und langsam wieder auf RT abgekühlt. Die Kristallisation wird durch Kühlen auf 4°C über Nacht vervollständigt. Man saugt ab und kristallisiert das luftgetrocknete Hydrochlorid aus einer Mischung von 65 ml Methanol und 45 ml 2,7 M methanolischer Salzsäure unter Zusatz von 200 ml Diethylether um. Man gewinnt farblose Kristalle mit einem Schmp. von 228–235°C (Zers.) in einer Ausbeute von 52,4 g (62%).
 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, MG = (489,9)
 IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1695, 1650 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (D_2O):
 0.80–2.10 (11H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ und CH_2CH_2)
 2.65 (1H, mz, CONCH)
 2.90–3.60 (7H, m, $\text{N}^+(\text{CH}_2)_3$ und CONCH)
 3.80 (1H, mz, CONCH)
 4.20 (1H, mz, CONCH)
 4.75 (1H, d, NCHCO, $J = 17$ Hz)
 4.91 (1H, d, NCHCO, $J = 17$ Hz)
 7.56 (1H, d, Pyridin, $J = 1.8$ Hz)
 8.22 (1H, d, Pyridin, $J = 1.8$ Hz)

Beispiel 8

- 1-[4-[2-(N-Allyl-N-methylamino)-ethyl]-piperidyl]-carbonylmethyl-6-brom-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin Hydrochlorid (Substanz 79 als Hydrochlorid)

- Analog zu Beispiel 5 gibt man zur Mischung aus 35,0 g (121 mmol) 6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin, 34,0 g (133 mmol) 4-[2-(N-Allyl-N-methylamino)ethyl]-piperidin Dihydrochlorid und 42 ml (303 mmol) TEA in 1 l abs. Dichlormethan unter Eiskühlung 28,0 g (145 mmol) EDC und 24,0 g (145 mmol) HOBT. Die klare Lösung wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz einmal mit 1M NaOH und zweimal mit Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der harzige Rückstand wird an Kieselgel gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 95/5) und in 200 ml tert-Butyl-methyl-ether digeriert: 31,0 g (56%) farblose Kristalle. Diese werden in 200 ml Isopropanol gelöst und mit 50 ml ca. 3M isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das in der Kälte abgeschiedene Hydrochlorid wird abgesaugt, getrocknet und aus einer kleinen Menge Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle mit einem Schmp. von 174–175°C in einer Ausbeute von 13,0 g (22%) erhalten.
 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, MG = (489,9)
 IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1685, 1635 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (D_2O):
 1.00–1.80 (7H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$)
 2.67 (4H, s und m, CH_3N^+ und CONCH)
 3.07 (3H, m, N^+CH_2 und CONCH)
 3.60 (2H, d, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)
 3.73 (1H, mz, CONCH)
 4.20 (1H, mz, CONCH)
 4.72 (1H, d, NCHCO, $J = 17.5$ Hz)
 4.91 (1H, d, NCHCO, $J = 17.5$ Hz)
 5.30–5.60 (3H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$)

7.52 (1H, d, Pyridin, J = 1.7 Hz)

8.20 (1H, d, Pyridin, J = 1.7 Hz)

Beispiel 9

6-Brom-1-[3-[4-(2-Pyrrolidyl-ethyl)-piperidyl]-carbonylpropyl]-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin Hydrochlorid
(Substanz 124 als Hydrochlorid)

Analog zu Beispiel 5 gibt man zur Mischung aus 3,0 g (9,5 mmol) 6-Brom-1-(3-carboxypropyl)-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin, 2,7 g (10,4 mmol) 4-(2-Pyrrolidylethyl)-piperidin Dihydrochlorid und 3,3 ml (23,6 mmol) TEA in 100 ml abs. Dichlormethan unter Eiskühlung 2,2 g (11,3 mmol) EDC und 1,9 g (11,4 mmol) HOBT. Die klare Lösung wird ohne weitere Kühlung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird der Ansatz einmal mit 1M NaOH und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase trocknet man über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Der harzige Rückstand wird an Kieselgel gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ im Verhältnis 90/9/1). Man gewinnt 3,7 g (80%) gelbes Harz. Die freie Base wird in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 4 ml ca. 4M isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das in der Kälte abgeschiedene Hydrochlorid wird abgesaugt, getrocknet und aus 10 ml Ethanol umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle mit einem Schmp. von 162–163°C erhalten. Die Ausbeute beträgt 2,3 g (47%).

 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, MG = (517,9)

IR-Spektrum (KBr):

 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1675, 1620 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1560 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_2O):0.60–2.10 (13H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$, CH_2CH_2 und $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$)2.10–2.60 (3H, m, CH_2CO und CONCH)2.60–3.30 (5H, m, CONCH und $\text{N}^+(\text{CH}_2)_2$ (Pyrrolidin))3.30–4.20 (6H, m, CH_2N^+ , 2 CONCH und $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$)

7.72 (1H, d, Pyridin, J = 1.8 Hz)

8.14 (1H, d, Pyridin, J = 1.8 Hz)

Beispiel 10

6-Chlor-1-[4-(2-diallylamino-ethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin
Hydrochlorid (Substanz 91 als Hydrochlorid)

Die Lösung aus 4,0 g (16,3 mmol) 6-Chlor-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin, 3,7 g (18,0 mmol) 4-(2-Diallylamino-ethyl)piperidin und 4,4 g (18,0 mmol) EEDQ in 70 ml THF wird 4h lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend zieht man das Lösemittel im Vakuum weitgehend ab und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das harzige Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch vorge-
reinigt ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 95/5) und anschließend mehrfach umkristallisiert (Acetonitril/1-Chlorbutan bzw. Isopropanol). Man erhält 3,0 g (42%) farblose Kristalle. Die freie Base wird in Isopropanol gelöst und mit 4,6 ml ca. 4M isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das in der Kälte abgeschiedene Hydrochlorid wird abgesaugt, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Es werden farblose Kristalle mit einem Schmp. von 195–197°C in einer Ausbeute von 2,3 g (30%) erhalten.

 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, MG = (471,4)

IR-Spektrum (KBr):

 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1670, 1650 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_2O):0.90–1.90 (7H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$)2.60 (1H, mz, CONCH)3.10 (3H, mz, CH_2N^+ und CONCH)3.63 (4H, d, 2 $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)3.75 (1H, mz, CONCH)4.20 (1H, mz, CONCH)4.75 (1H, d, NCHCO , J = 18 Hz)4.96 (1H, d, NCHCO , J = 18 Hz)5.30–6.00 (6H, m, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}$)

7.43 (1H, d, Pyridin, J = 1.9 Hz)

8.16 (1H, d, Pyridin, J = 1.9 Hz)

Beispiel 11

6-Brom-1-[4-(2-diallylamino-ethyl)-piperazinyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin
Dihydrochlorid (Substanz 324 als Dihydrochlorid)

Analog zu Beispiel 10 erhitzt man die Lösung aus 4,0 g (13,8 mmol) 6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin

- drothiazolo[5,4-b]pyridin, 3,2 g (15,2 mmol) 4-(2-Diallylaminoethyl)-piperazin und 3,8 g (15,2 mmol) EEDQ in 70 ml THF 4 h unter Rückfluß. Anschließend zieht man das Lösemittel im Vakuum weitgehend ab und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das kristalline Rohprodukt wird an Kieselgel vorgereinigt (CHCl₃/CH₃OH im Verhältnis 98/2) und anschließend aus Acetonitril/Diisopropylether umkristallisiert. Es werden 5,4 g (81%) farblose Kristalle erhalten. Die freie Base wird in Isopropanol gelöst und mit 11 ml ca. 4M isopropanolischer Salzsäure versetzt. Das in der Kälte abgeschiedene Hydrochlorid wird abgesaugt, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle mit einem Schmp. von 205–208°C in einer Ausbeute von 5,4 g (71%).
- 10 C₂₀H₂₆BrN₅O₂S · 2HCl, MG = (553,3)
 IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1685, 1660 cm⁻¹
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm⁻¹
¹H-NMR-Spektrum (D₂O):
 15 3,20–4,10 (16H, m, 6 N⁺CH₂ und CON(CH₂)₂)
 5,40–6,00 (6H, m, 2 CH₂=CH)
 7,59 (1H, d, Pyridin, J = 2,0 Hz)
 8,11 (1H, t, Pyridin, J = 2,0 Hz)

Beispiel 12

6-Chlor-1-[4-(2-cyclopropylamino-ethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin Hydrochlorid (Substanz 74 als Hydrochlorid)

- 25 Die Suspension aus 5,0 g (11,5 mmol) 6-Chlor-1-[4-(2-methansulfonyloxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin (Substanz 462) in 15 ml DMF wird mit 5,0 ml (70 mmol) Cyclopropylamin versetzt und 3,5 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man das Ganze in 100 ml Eiswasser. Der abgeschiedene klebrige Feststoff wird in Chloroform aufgenommen, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und wieder evaporiert. Anschließend wird mit CHCl₃/CH₃OH im Verhältnis 95/5 bis 90/10 als Eluiermittel an Kieselgel chromatographiert. Die so gereinigte freie Base (2,6 g, 58% glasiger Feststoff) wird in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 3,3 ml ca. 4M isopropanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Die abgeschiedenen Kristalle werden aus 85% Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man gewinnt farblose Kristalle mit einem Schmp. von 231–234°C in einer Ausbeute von 1,9 g (38%).
- 30 C₁₈H₂₃ClN₄O₂S · HCl, MG = (431,4)
 IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1680, 1650 cm⁻¹
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm⁻¹
¹H-NMR-Spektrum (D₂O):
 0,70 (4H, m, Cyclopropan-CH₂CH₂)
 40 0,85–1,90 (8H, m, (CH₂)₃CH und NH)
 2,40–2,80 (2H, m, N⁺CH und CONCH)
 2,85–3,30 (3H, m, N⁺CH₂ und CONCH)
 3,80 (1H, m, CONCH)
 4,20 (1H, m, CONCH)
 45 4,73 (1H, d, NCHCO, J = 18 Hz)
 4,94 (1H, d, NCHCO, J = 18 Hz)
 7,40 (1H, d, Pyridin, J = 1,9 Hz)
 8,12 (1H, d, Pyridin, J = 1,9 Hz)

Beispiel 13

6-Brom-1-[4-(4-allylaminobutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin Hydrochlorid (Substanz 230 als Hydrochlorid)

- 55 Analog zu Beispiel 12 wird die Lösung von 12,0 g (23 mmol) 6-Brom-1-[4-(4-methansulfonyloxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin (Substanz 491) in 60 ml DMF mit 17,6 ml (230 mmol) Allylamin versetzt und über Nacht bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser ein und extrahiert zweimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der zurückbleibende klebrige Feststoff wird mit CHCl₃/CH₃OH/konz.NH₃ im Verhältnis 97/3/0,3 bis 95/5/0,5 als Eluiermittel an Kieselgel chromatographiert. Die so gereinigte freie Base (4,7 g, 44% harziger Feststoff) wird in 50 ml Isopropanol gelöst und mit 4 ml ca. 6,5M isopropanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Die abgeschiedenen Kristalle werden aus Isopropanol umkristallisiert. Man gewinnt farblose Kristalle mit einem Schmp. von 151–155°C in einer Ausbeute von 2,4 g (21%).
- 60 C₂₀H₂₇BrN₄O₂S · HCl, (503,9)
 IR-Spektrum (KBr):
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1685, 1655 cm⁻¹
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm⁻¹
¹H-NMR-Spektrum (D₂O):

0.80–1.80 (11H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3$)
 2.59 (1H, m, CONCH)
 2.86 (2H, t, N^+CH_2 , $J = 7.0$ Hz)
 3.04 (1H, m, CONCH)
 3.47 (2H, d, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$, $J = 6.0$ Hz) 5
 3.80 (1H, m, CONCH)
 4.10 (1H, m, CONCH)
 4.82 (2H, s, NCH_2CO)
 5.20–5.90 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)
 7.51 (1H, d, Pyridin, $J = 1.8$ Hz) 10
 8.21 (1H, d, Pyridin, $J = 1.8$ Hz)

Beispiel 14

6-Brom-1-[4-(4-cyclopropylmethylaminobutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin Hydrochlorid (Substanz 235 als Hydrochlorid) 15

Die Suspension von 6,5 g (12,1 mmol) 6-Brom-1-[4-(4-iodbutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 489) in 25 ml DMF wird mit 7,5 ml (84 mmol) (Cyclopropylmethyl)amin versetzt und über Nacht bei 50° C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in 100 ml Eiswasser ein und extrahiert zweimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Der verbleibende harzige Rückstand wird mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz.NH}_3$ im Verhältnis 97/3/0,3 bis 95/5/0,5 als Eluiermittel an Kieselgel chromatographiert. Die so gereinigte freie Base (2,3 g, 40% harziger Feststoff) wird in 30 ml Isopropanol gelöst und mit 2 ml ca. 6,5M isopropanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Man gewinnt cremefarbene Kristalle mit einem Schmp. von 198–207° C (Zers.). Die Ausbeute beträgt 2,0 g (32%). 20

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, MG = (517,9)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1675, 1650 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1565 cm^{-1} 30

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_2O):

0.16 (2H, m, Cyclopropan- CH_2)

0.50 (2H, m, Cyclopropan- CH_2)

0.60–1.80 (12H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3$ und Cyclopropan-CH)

2.40–3.20 (6H, m, $\text{N}^+(\text{CH}_2)_2$ und 2 CONCH) 35

3.75 (1H, m, CONCH)

4.10 (1H, m, CONCH)

4.80 (2H, s, NCH_2CO)

7.51 (1H, s, Pyridin)

8.19 (1H, s, Pyridin) 40

Beispiel 15

6-Brom-1-[4-[2-(N-allyl-N-cyclopropylcarbonylamino)-ethyl]-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 88) 45

Zur Lösung aus 2,7 g (5,67 mmol) 6-Brom-1-[4-(2-allylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 76) und 1,7 ml (12,5 mmol) TEA in 25 ml abs. Dichlormethan tropft man bei 0° C unter Rühren 0,60 ml (8,96 mmol) Cyclopropancarbonsäurechlorid. Nach beendeter Zugabe rührt man weitere 30 min unter Eiskühlung und 5 h bei RT. Man extrahiert mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt die Lösung im Vakuum ein. Der verbleibende Rückstand wird mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 98/2 als Eluiermittel an Kieselgel chromatographiert und das so gereinigte Produkt aus Ethylacetat kristallisiert. Man erhält farblose Kristalle mit einem Schmp. von 138–139° C in einer Ausbeute von 1,9 g (57%). 50

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$, MG = (507,5)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1685, 1650, 1610 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1} 55

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3):

0.60–2.00 (12H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ und Cyclopropyl- C_3H_5)

2.64 (1H, m, CONCH) 60

3.15 (1H, m, CONCH)

3.40 (2H, t, NCH_2CH_2 , $J = 7.0$ Hz)

3.70–4.20 (3H, m, CONCH und $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{}$)

4.50 (1H, m, CONCH)

4.59 (1H, d, NCHCO , $J = 16.8$ Hz) 65

4.81 (1H, d, NCHCO , $J = 16.8$ Hz)

5.00–6.00 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)

7.36 (1H, d, Pyridin, $J = 2.0$ Hz)

8.34 (1H, d, Pyridin, J = 2.0 Hz)

Beispiel 16

- 5 6-Brom-1-[4-(4-(N-allyl-N-methylamino)-butyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin Hydrochlorid (Substanz 231 als Hydrochlorid)

10 In eine Lösung aus 13,0 g (27,8 mmol) 6-Brom-1-[4-(4-allylamino-butyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 230) und 4,7 ml (33,8 mmol) TEA in 130 ml Aceton tropft man bei 5°C die Lösung aus 2,15 ml (34,4 mmol) Iodmethan in 20 ml Aceton. Anschließend rührt man ohne weitere Kühlung 5 h bei RT und läßt über Nacht stehen. Man gießt in 500 ml Wasser ein, alkalisiert die Mischung mit 30 ml 2M Natronlauge und extrahiert zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der harzige Rückstand wird mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz.NH}_3$ im Verhältnis 95/5/0,5 als Eluiermittel an Kieselgel chromatographiert. Die so gereinigte freie Base (3,2 g, 25% gelbes Harz) wird in 50 ml Isopropanol gelöst und mit 10 ml ca. 6M isopropanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Es werden farblose Kristalle mit einem Schmp. von 206–211°C (Zers.) in einer Ausbeute von 3,20 g (22%) erhalten.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$, MG = (517,9)

IR-Spektrum (KBr):

20 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1685, 1635 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_2O):

0.75–1.90 (11H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3$)

2.45–3.15 (7H, m, 2 CONCH und N^+CH_2 und N^+CH_3)

25 3.50–3.90 (3H, m, CONCH und $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)

4.15 (1H, m, CONCH)

4.82 (2H, s, NCH_2CO)

5.30–6.00 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)

7.54 (1H, s, Pyridin)

30 8.22 (1H, s, Pyridin)

Die nach den vorstehenden Beispielen hergestellten Endprodukte sind in der folgenden Tabelle 1 nach Nummern angegeben. Die übrigen darin aufgelisteten Verbindungen werden in analoger Weise hergestellt. Sämtliche Schmelzpunkte sind in der Spalte ganz rechts angegeben.

35

40

45

50

55

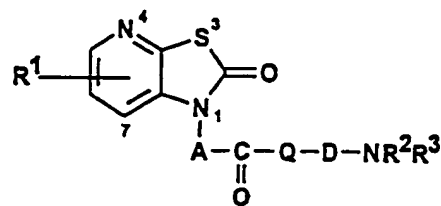
60

65

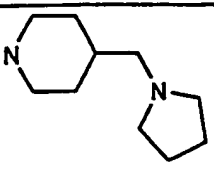
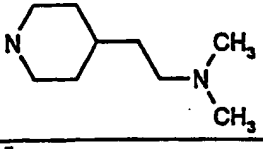
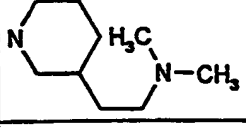
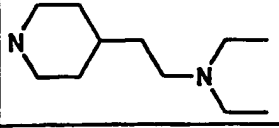
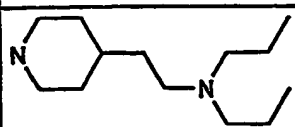
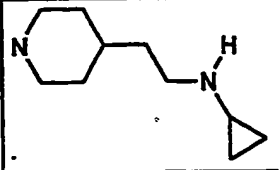
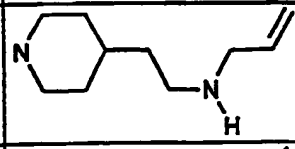
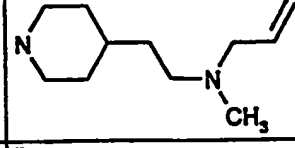
Tabelle 1

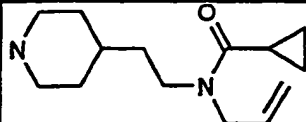
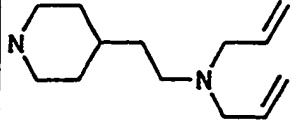
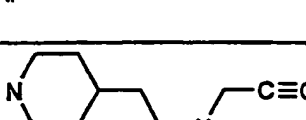
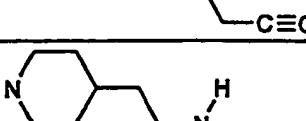

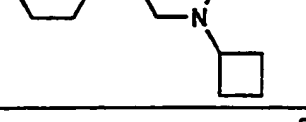
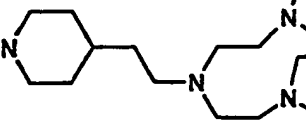
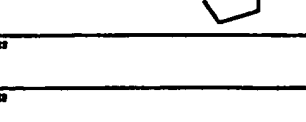
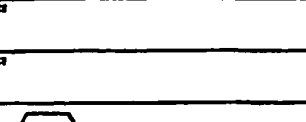
Synthesebeispiele für End-
produkte gemäß der Formel (I)

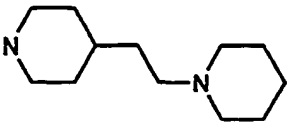
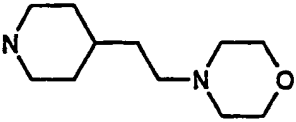
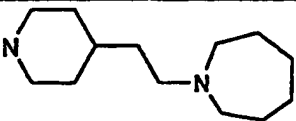
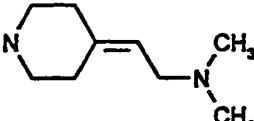
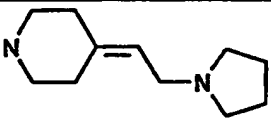
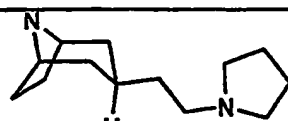
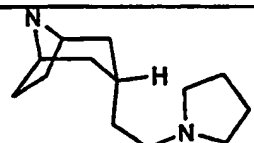
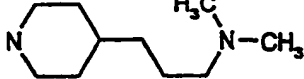
(Z = Säure des Additions-
salzes)

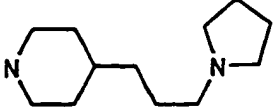
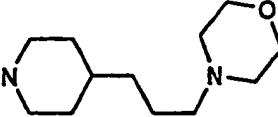
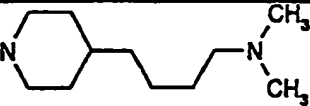
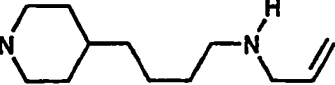
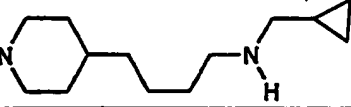
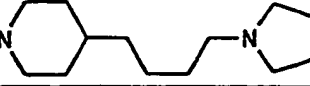

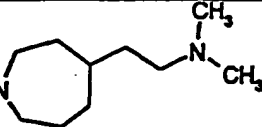
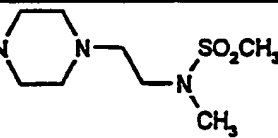
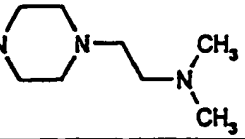


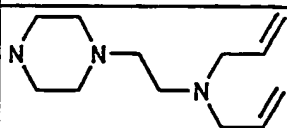
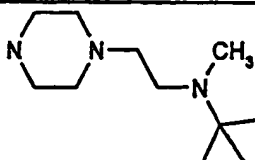
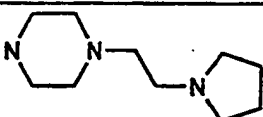
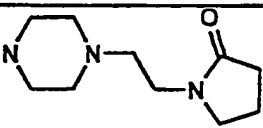
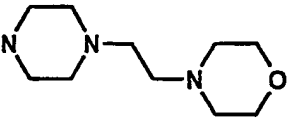
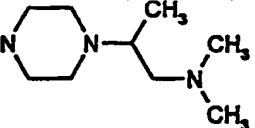

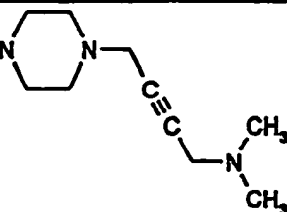
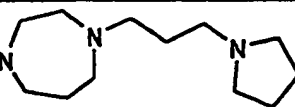
Nr	R¹	A	Q-D-NR²R³	Z	Schmp. [°C] (Lösemittel)¹
1	6-Cl	CH₂		HCl	250-253 (Zers) (EtOH/H₂O)
11	6-Br	"		HCl	134-137 (MeOH)
13	6-Cl	"		HCl	133-135 (MeOH)
18	6-Br	"		HCl	135-138 (MeOH)
19	6-Cl	"	"	HCl	129-132 (MeOH)
22	6-Br	"		HCl	208-212 (Zers) (MeOH)
23	6-Cl	"	"	HCl	212-218 (Zers) (MeOH)
37	6-Cl	"		HCl	278-288 (Zers) (MeOH)
38	6-Br	"		HCl	232-237 (Zers) (iPrOH)
40	6-Cl	"	"	HCl	189-190 (iPrOH)
42	6-Cl	"		HCl	211-217 (Zers) (iPrOH)

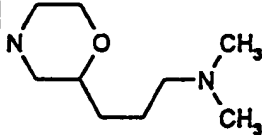
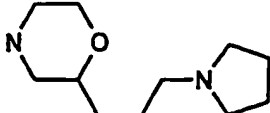
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³	Z	Schmp. [°C] (Lösemittel) ¹
45	6-Br	"		HCl	261-268 (Zers) (EtOH)
46	6-Cl	"	"	HCl	253-261 (Zers) (EtOH)
50	6-Br	"		HCl	242-247 (Zers) (EtOH/H ₂ O)
51	6-Cl	"	"	-	100-101 (MeOH)
51	6-Cl	"	"	HCl	254-256 (Zers) (MeOH)
53	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"	HCl	228-230 (EtOH)
54	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	"	HCl	194-196 (EtOH)
56	6-Br	CH ₂		HCl	131-139 (Zers) (iPrOH/iPr ₂ O)
59	6-Br	"		HBr	221-227 (Zers) (iPrOH)
60	6-Cl	"	"	HBr	216-223 (Zers) (iPrOH)
65	6-Br	"		HCl	214-216 (EtOH/Et ₂ O)
66	6-Cl	"	"	HCl	218-220 (EtOH/Et ₂ O)
74	6-Cl	"		HCl	231-234 (EtOH/H ₂ O/Et ₂ O)
76	6-Br	"		HCl	195-196 (EtOH)
79	6-Br	"		HCl	174-175 (EtOH/Et ₂ O)
80	6-Cl	"	"	HCl	194-195 (EtOH)

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³	Z	Schmp. [°C] (Lösemittel) ¹
88	6-Br	*		-	138-139 (EE)
90	6-Br	*		HCl	186-188 (MeOH)
91	6-Cl	*	"	HCl	195-197 (MeOH)
94	6-Cl	*		HCl	185-186 (MeOH/Et ₂ O)
100	6-Br	*		-	130-132 (BuCl)
101	6-Br	*		-	169-170 (MeCN)
110	6-Br	*		3 HCl	129-136 (EtOH/Et ₂ O)
117	6-Br	*		-	165-166 (Aceton)
117	6-Br	*	"	HCl	232-234 (Zers) (MeOH/Et ₂ O)
118	6-Cl	*	"	HCl	234-237 (Zers) (EtOH/Et ₂ O)
123	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"	HCl	203-204 (EtOH)
124	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	"	HCl	162-163 (EtOH)
130	6-Cl	CH ₂		HCl	159-164 (EtOH/Et ₂ O)
134	6-Br	*		-	158-159 (BuCl)

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³	Z	Schmp. [°C] (Lösemittel) ¹
135	6-Cl	"	"	-	175-176 (EtOH)
147	6-Br	"		HCl	244-247 (Zers) (EtOH/MeOH)
148	6-Cl	"	"	HCl	250-254 (Zers) (MeOH)
160	6-Br	"		HCl	154-157 (EtOH/Et ₂ O)
161	6-Cl	"	"	HCl	233-240 (Zers) (EtOH/Et ₂ O)
165	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	"	HCl	176-177 (EtOH)
173	6-Br	CH ₂		HCl	234-238 (Zers) (MeOH)
174	6-Cl	"	"	HCl	238-243 (Zers) (EtOH)
188	6-Br	"		HCl	230-234 (Zers) (MeOH)
189	6-Cl	"	"	HCl	228-235 (Zers) (MeOH)
192	6-Br	"		HCl	232-242 (Zers) (MeOH/Et ₂ O)
193	6-Cl	"	"	HCl	206-209 (Zers) (MeOH/Et ₂ O)
197	6-Br	"		HCl	219-228 (Zers) (iPrOH)
198	6-Cl	"	"	HCl	240-244 (iPrOH/H ₂ O)
199	6-Br	"		HCl	230-235 (Zers) (iPrOH)
205	6-Br	"		HCl	216-219 (EtOH)
206	6-Cl	"	"	HCl	235-237 (Zers) (iPrOH)

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³	Z	Schmp. [°C] (Lösemittel) ¹
214	6-Br	"		HCl	220-222 (Zers) (EtOH)
215	6-Cl	"	"	HCl	229-234 (Zers) (EtOH)
219	6-Br	"		HCl	134-139 (Zers) (MeCN/iPr ₂ O)
220	6-Cl	"	"	HCl	172-174 (MeOH/Et ₂ O)
224	6-Br	"		HCl	175-177 (EtOH)
225	6-Cl	"	"	HCl	188-190 (EtOH)
230	6-Br	"		HCl	151-155 (iPrOH/MeOH)
235	6-Br	"		HCl	198-207 (Zers) (iPrOH)
241	6-Br	"		HCl	225-228 (Zers) (MeOH)
242	6-Cl	"	"	HCl	234-238 (Zers) (EtOH)
245	6-Br	"		HCl	235-238 (Zers) (MeOH)
246	6-Cl	"	"	HCl	237-241 (Zers) (MeOH)
283	6-Br	"		HCl	146-150 (iPrOH)
284	6-Cl	"	"	HCl	144-147 (iPrOH)
304	6-Br	"		HCl	228-232 (Zers) (H ₂ O)
307	6-Br	"		2 HCl	216-218 (MeOH)
308	6-Cl	"	"	2 HCl	217-219 (MeOH)

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³	Z	Schmp. [°C] (Lösemittel) ¹
324	6-Br	"		2 HCl	205-208 (MeOH)
325	6-Cl	"	"	2 HCl	208-211 (iPrOH)
329	6-Br	"		2 HCl	229-236 (Zers) (iPrOH)
330	6-Cl	"	"	2 HCl	238-245 (Zers) (EtOH/H ₂ O/Et ₂ O)
337	6-Br	"		2 HCl	250-254 (Zers) (MeOH/H ₂ O)
338	6-Cl	"	"	2 HCl	222-224 (EtOH)
340	6-Br	"		HCl	233-237 (MeOH)
341	6-Cl	"	"	HCl	164-166 (EtOH/H ₂ O/Et ₂ O)
346	6-Br	"		2 HCl	231-236 (Zers) (EtOH/H ₂ O)
347	6-Cl	"	"	2 HCl	246-252 (Zers) (EtOH/H ₂ O)
357	6-Br	"		-	144-145 (BuCl)
360	6-Br	"		2 HCl	255-259 (Zers) (EtOH/H ₂ O)
361	6-Cl	"	"	2 HCl	253-257 (Zers) (EtOH/H ₂ O)
374	6-Br	"		2 HCl	216-222 (Zers) (EtOH/H ₂ O)
396	6-Br	"		2 HCl	224-228 (Zers) (EtOH/Et ₂ O)

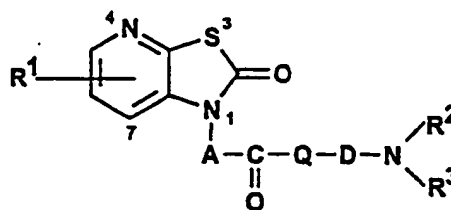
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³	Z	Schmp. [°C] (Lösemittel) ¹
397	6-Cl	"	"	2 HCl	184-186 (EtOH/Et ₂ O)
411	6-Br	"		-	128-129 (iPrOH/iPr ₂ O)
416	6-Br	"		-	109-113 (iPrOH/iPr ₂ O)

- ¹
- EtOH = Ethanol
 - MeOH = Methanol
 - iPrOH = Isopropanol
 - MeOtBu = Methyl-tert. butylether
 - iPr₂O = Diisopropylether
 - Et₂O = Diethylether
 - EE = Ethylacetat
 - BuCl = 1-Chlorbutan
 - MeCN = Acetonitril

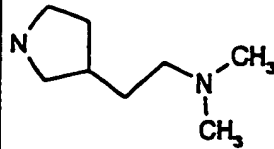
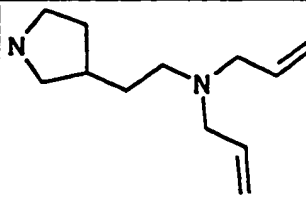
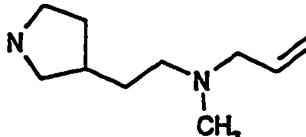
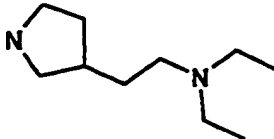
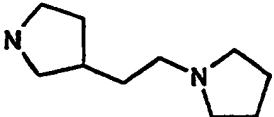
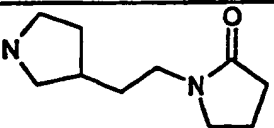
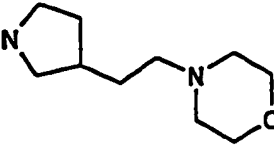
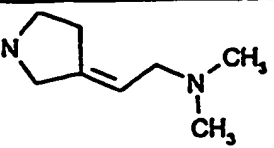
Im folgenden sind zur Erläuterung der erfindungsgemäßen Endprodukte weitere Beispiele für konkrete Stoffe in der Tabelle 2 aufgelistet. In den jeweiligen Spalten sind die Bedeutungen der Substituenten angegeben. Die exemplifizierten Verbindungen können sowohl als Base als auch in Form der obenstehend bezeichneten pharmazeutisch verträglichen Salze vorliegen.

Tabelle 2

Beispielhaft ausgewählte
Verbindungen als
Endprodukte gemäß
Formel (I)



Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
1	6-Cl	CH ₂	
2	6-Cl	.	
3	6-Br	.	
4	6-Cl	.	
5	6-Cl	.	
6	6-Cl	CH ₂ CH ₂	
7	6-Br	CH ₂	
8	7-Cl	.	
9	6-Br	.	
10	6-Cl	.	

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
11	6-Br	*	
12	5-Cl	*	"
13	6-Cl	*	"
14	6-Cl	*	
15	6-Br	*	
16	6-Br	*	
17	5-Cl	*	
18	6-Br	*	"
19	6-Cl	*	"
20	6-I	*	"
21	6-Br	*	
22	6-Br	*	
23	6-Cl	*	"
24	6-F	*	"
25	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
26	6-Br	CH ₂	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

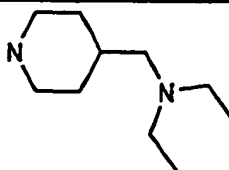
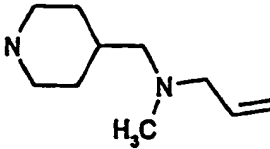
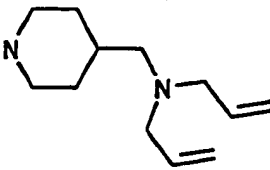
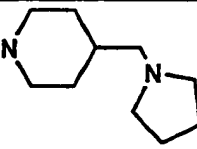
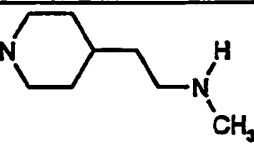
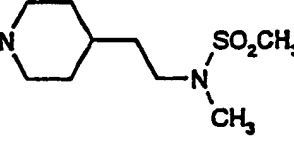
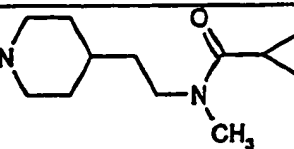
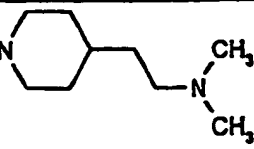
50

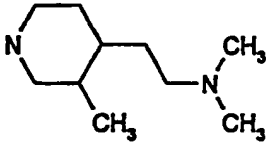
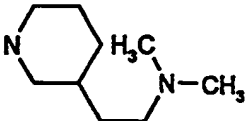
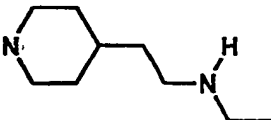
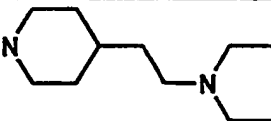
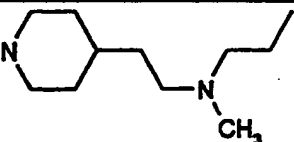
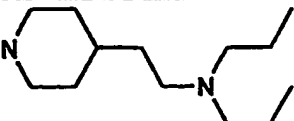
55

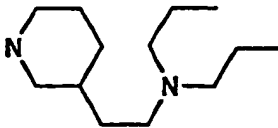
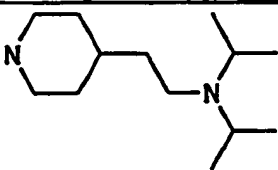
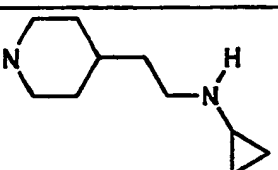
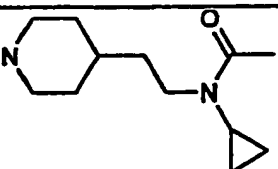
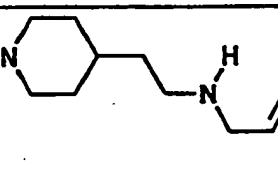
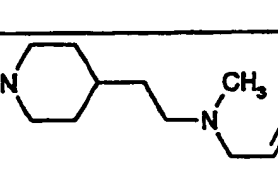
60

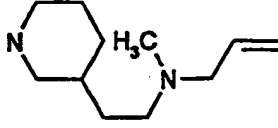
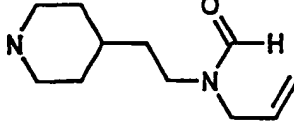
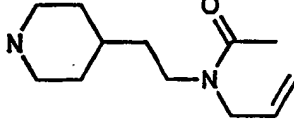
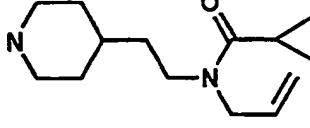
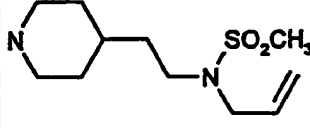
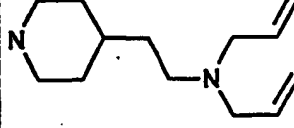
65

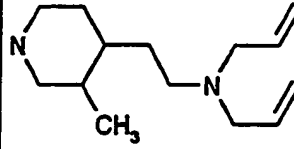
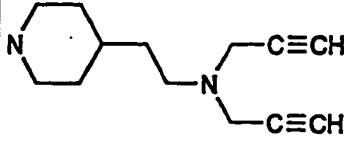
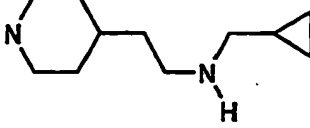
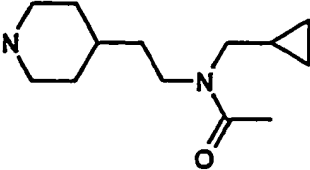
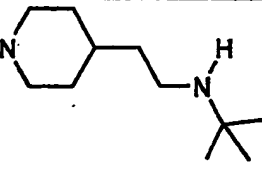
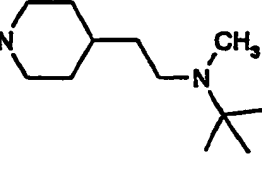
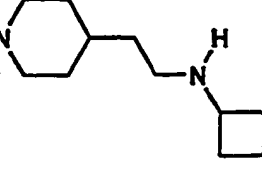
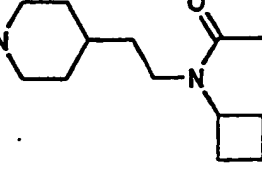
१८

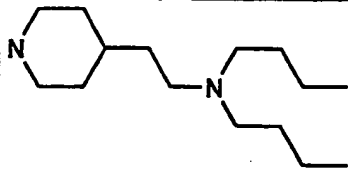
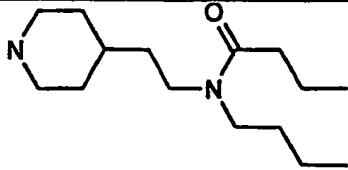
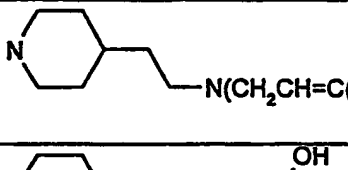

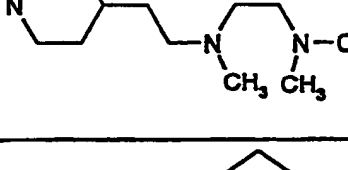
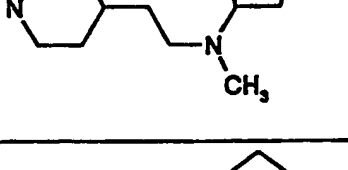
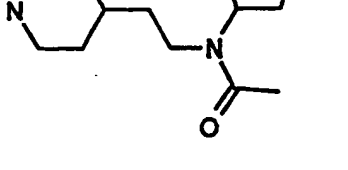
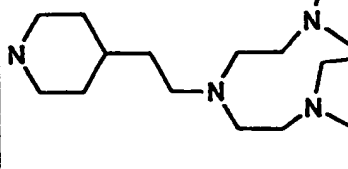
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
41	6-Br	*	
42	6-Cl	*	
43	6-Cl	*	
44	5-Cl	*	
45	6-Br	*	"
46	6-Cl	*	"
47	6-Cl	*	
48	6-Cl	*	
49	6-Cl	*	
50	6-Br	*	

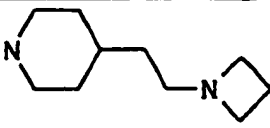
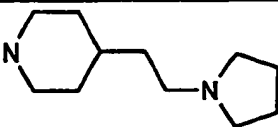
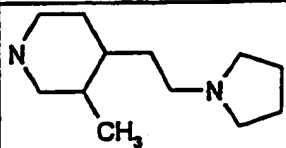
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
51	6-Cl	"	"
52	6-F	"	"
53	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
54	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
55	6-Cl	CH ₂	
56	6-Br	"	
57	6-Cl	"	"
58	6-Br	"	
59	6-Br	"	
60	6-Cl	"	"
61	7-Cl	"	"
62	6-Cl	"	
63	5-Br	"	
64	5-Cl	"	"
65	6-Br	"	"

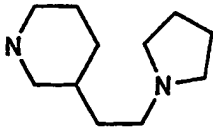
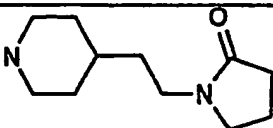
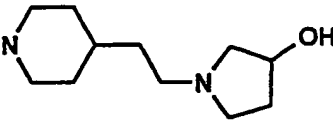
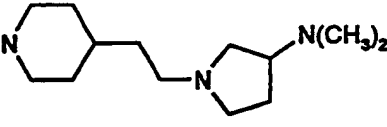
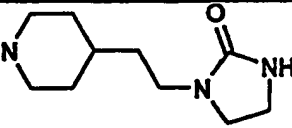
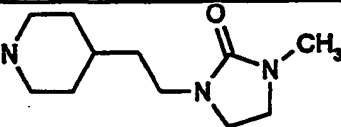
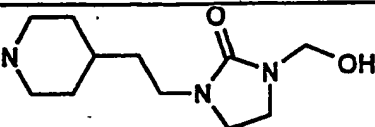
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
66	6-Cl	*	"
67	6-I	*	"
68	6-Br	CH ₂ CH ₂	"
69	6-Cl	CH ₂ CH=CHCH ₂	"
70	6-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
71	6-Cl	CH ₂	
72	6-Br	*	
73	6-Cl	*	"
74	6-Cl	*	
75	6-Cl	*	
76	6-Br	*	
77	5-Br	*	
78	5-Cl	*	"

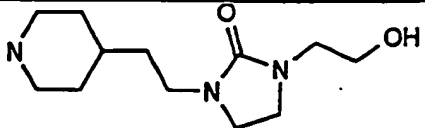
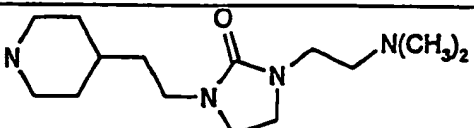
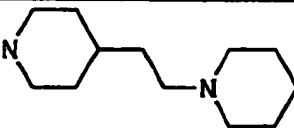
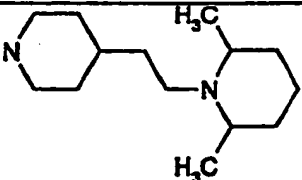
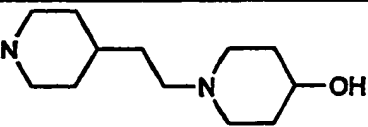
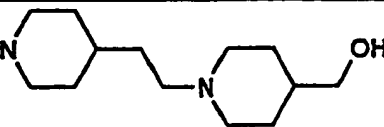
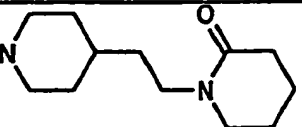
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
79	6-Br	*	"
80	6-Cl	*	"
81	6-F	*	"
82	6-I	*	"
83	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
84	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
85	6-Br	CH ₂	
86	6-Cl	*	
87	6-Br	*	
88	6-Br	*	
89	6-Cl	*	
90	6-Br	*	
91	6-Cl	*	"
92	7-Cl	*	"

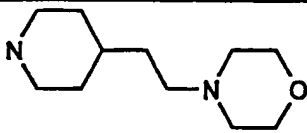
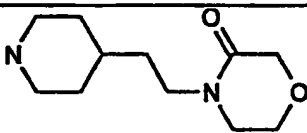
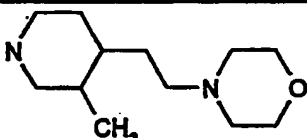

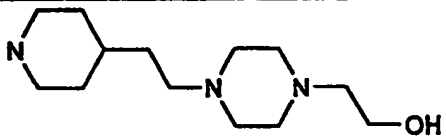
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
93	6-Cl	*	
94	6-Cl	*	
95	6-Br	*	
96	6-Br	*	
97	6-Cl	*	
98	6-Br	*	
99	6-Cl	*	*
100	6-Br	*	
101	6-Br	*	

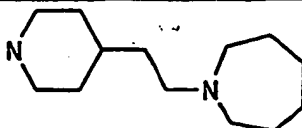
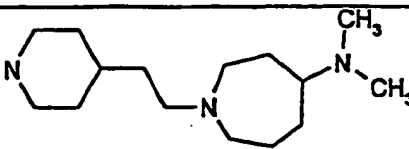
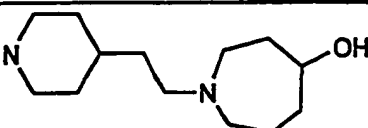
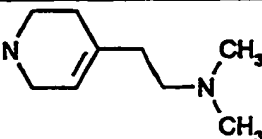
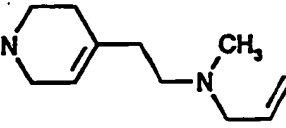
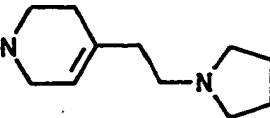
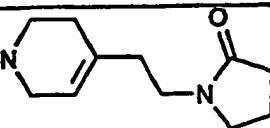
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
102	6-Cl	"	
103	6-Cl	"	
104	6-Cl	"	
105	6-Br	"	
106	6-Cl	"	"
107	6-Cl	"	
108	6-Cl	"	
109	6-Cl	"	
110	6-Br	"	

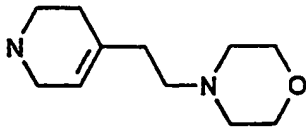
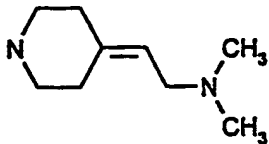
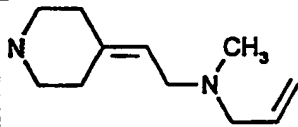
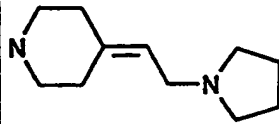
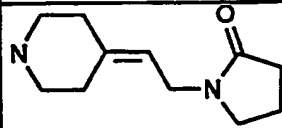
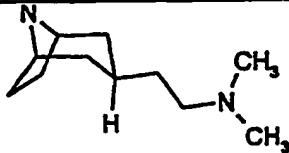
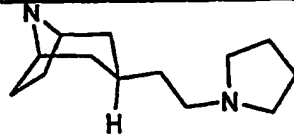
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
111	6-Cl	"	"
112	6-Br	"	
113	6-Cl	"	"
114	5-Br	"	
115	5-Cl	"	"
116	5-I	"	"
117	6-Br	"	"
118	6-Cl	"	"
119	6-F	"	"
120	6-I	"	"
121	7-Cl	"	"
122	6-Br	CH ₂ CH ₂	"
123	6-Cl	"	"
124	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
125	6-Cl	"	"
126	6-Cl	CH ₂ CH=CHCH ₂	"
127	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
128	5-Cl	CH ₂	
129	6-Br	"	"
130	6-Cl	"	"

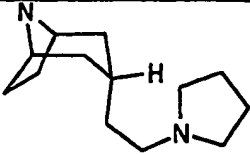
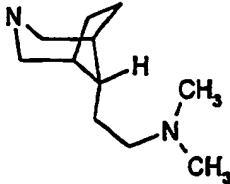
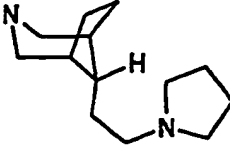

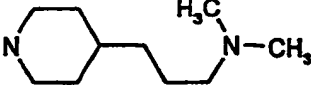
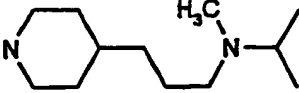
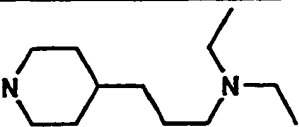
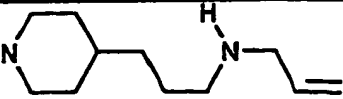
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
131	6-Br	*	
132	6-Cl	*	"
133	5-Cl	*	
134	6-Br	*	"
135	6-Cl	*	"
136	6-F	*	"
137	6-I	*	"
138	6-Br	*	
139	6-Cl	*	
140	6-Br	*	
141	6-Cl	*	"
142	6-Cl	*	
143	6-Cl	*	

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
144	6-Br	*	
145	6-Cl	*	
146	5-Cl	*	
147	6-Br	*	"
148	6-Cl	*	"
149	6-F	*	"
150	6-I	*	"
151	7-Cl	*	"
152	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
153	6-Cl	CH ₂	
154	6-Cl	*	
155	6-Br	*	
156	6-Br	*	

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
157	6-Cl	"	"
158	5-Br	"	
159	5-Cl	"	"
160	6-Br	"	"
161	6-Cl	"	"
162	6-F	"	"
163	6-I	"	"
164	6-Br	CH ₂ CH ₂	"
165	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
166	6-Br	CH ₂	
167	6-Cl	"	"
168	6-Cl	"	
169	6-Br	"	
170	6-Cl	"	"
171	6-Cl	"	

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
172	5-Br	"	
173	6-Br	"	"
174	6-Cl	"	"
175	6-Br	"	
176	6-Cl	"	
177	5-Cl	"	
178	6-Br	"	"
179	6-Cl	"	"
180	6-Br	"	
181	5-Br	"	
182	6-Br	"	"
183	6-Cl	"	"
184	6-Br	CH ₂ CH ₂	"
185	6-Br	CH ₂	

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ⁴ R ³
186	6-Cl	*	"
187	6-Cl	*	
188	6-Br	*	
189	6-Cl	*	"
190	6-Br	*	
191	5-Br	*	
192	6-Br	*	"
193	6-Cl	*	"
194	6-Cl	*	
195	6-Br	*	
196	6-Cl	*	"
197	6-Br	*	
198	6-Cl	*	"

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
199	6-Br	*	
200	6-Cl	*	"
201	6-Cl	*	
202	6-Br	*	
203	6-Cl	*	
204	5-Br	*	
205	6-Br	*	"
206	6-Cl	*	"
207	6-Cl	CH ₂ CH=CHCH ₂	"
208	6-I	CH ₂	"
209	6-Br	*	
210	6-Br	*	
211	6-Cl	*	

5

10

15

20

25

30

35

40

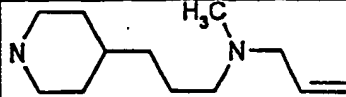
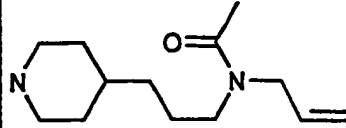
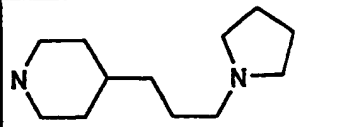
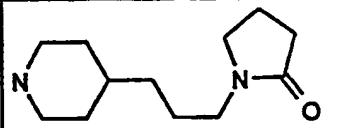
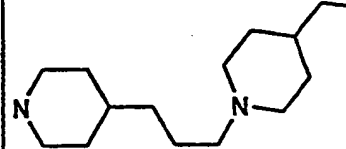
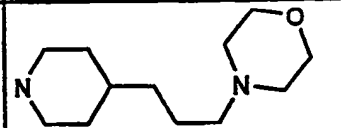

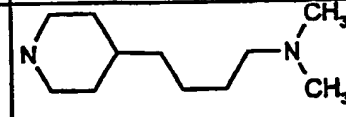
45


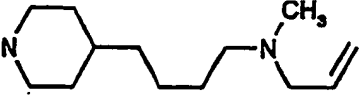
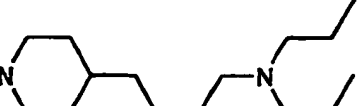
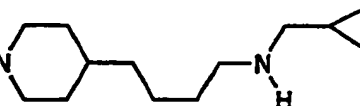
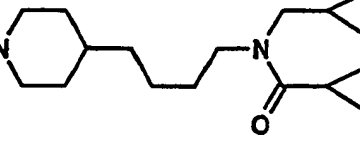
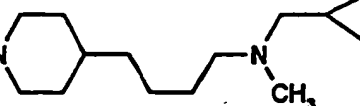
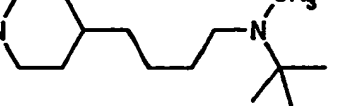
50

55

60

65

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
212	6-Cl	"	
213	6-Br	"	
214	6-Br	"	
215	6-Cl	"	"
216	6-Cl	"	
217	6-Cl	"	
218	5-Cl	"	
219	6-Br	"	"
220	6-Cl	"	"
221	7-Cl	"	"
222	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
223	6-Cl	CH ₂	
224	6-Br	"	
225	6-Cl	"	"

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
226	6-I	*	"
227	6-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
228	7-Cl	CH ₂	"
229	5-Cl	*	
230	6-Br	*	"
231	6-Br	*	
232	6-Cl	*	"
233	6-Br	*	
234	6-F	*	"
235	6-Br	*	
236	6-Br	*	
237	6-Br	*	
238	6-Br	*	

5

10

15

20

25

30

35

40

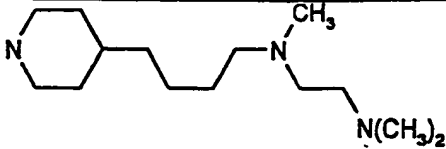

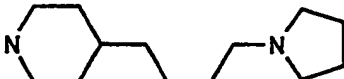

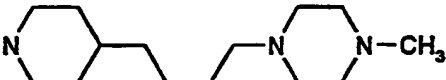

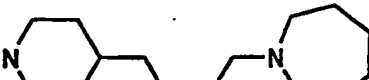
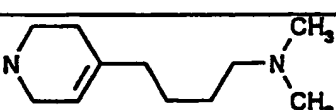
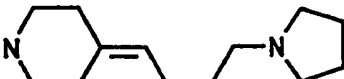

45

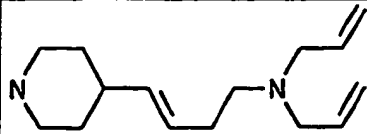

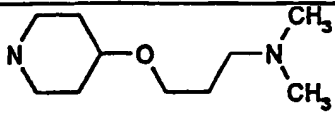
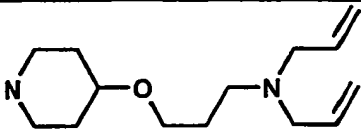
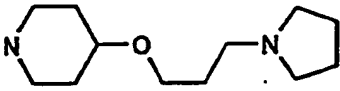
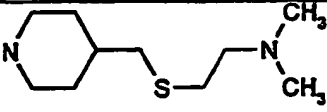
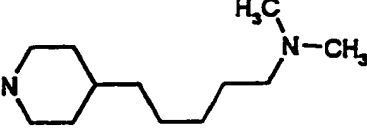
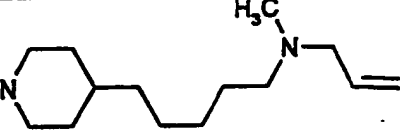
50

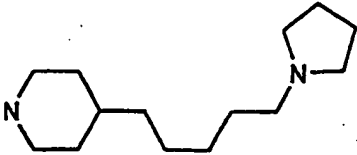
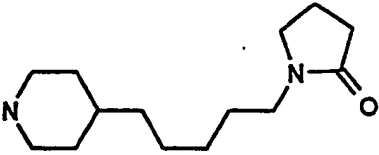
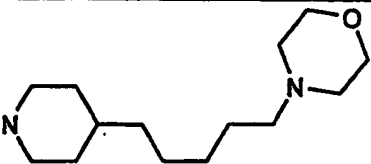
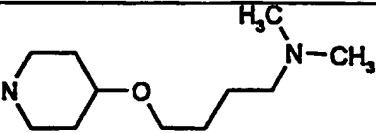
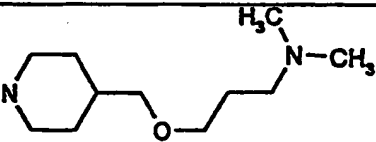

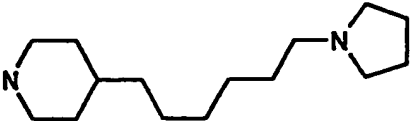
55

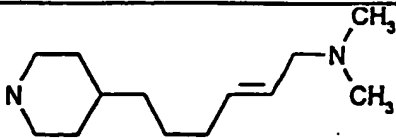
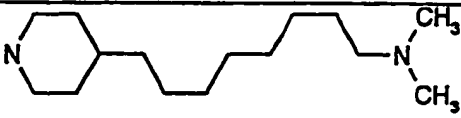

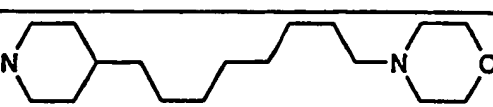
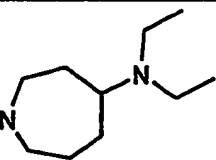
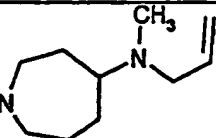
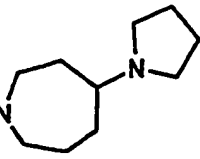
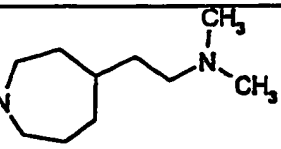
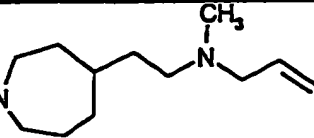
60

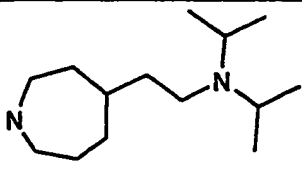
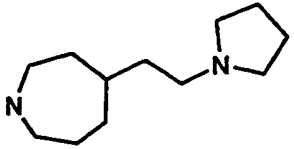
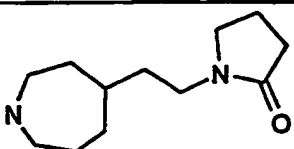
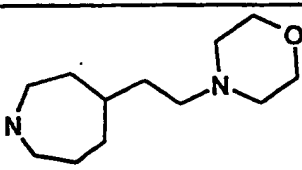
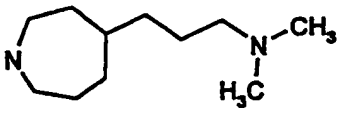
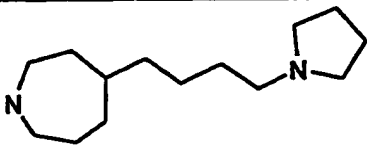
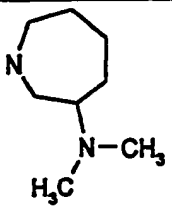
65

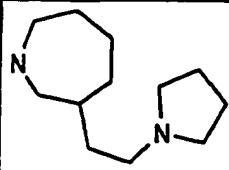
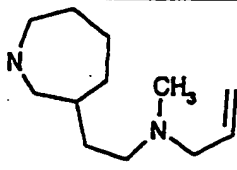
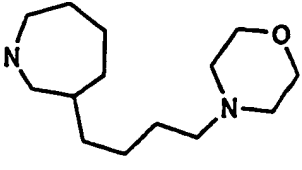
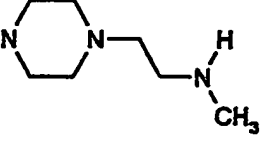
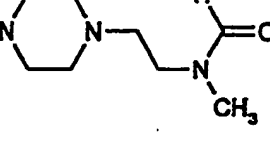
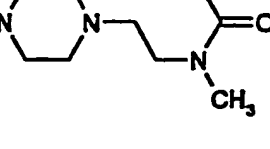
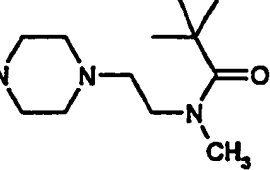
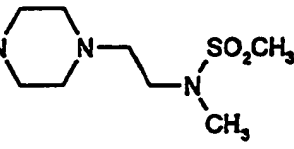
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
239	6-Cl	"	
240	6-Br	"	
241	6-Br	"	
242	6-Cl	"	"
243	6-Cl	"	
244	6-Br	"	
245	6-Br	"	
246	6-Cl	"	"
247	6-Br	"	
248	5-Cl	"	
249	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
250	6-Br	CH ₂	
251	6-Cl	"	

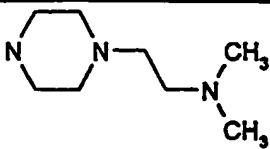
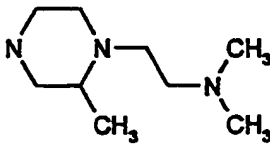
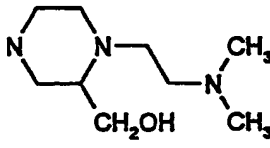
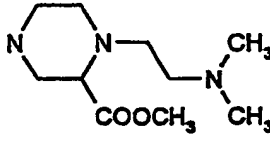
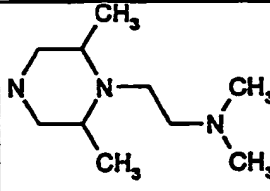
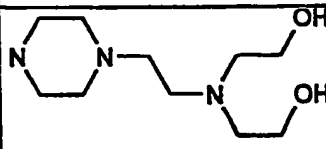
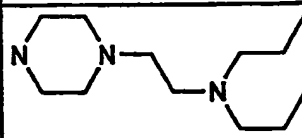
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
252	6-Br	*	
253	6-Cl	*	"
254	6-Cl	*	
255	6-Br	*	
256	6-Cl	*	"
257	6-Cl	*	
258	6-Br	*	
259	6-Cl	*	
260	6-Br	*	
261	6-Cl	*	"
262	5-Br	*	
263	6-Br	*	"

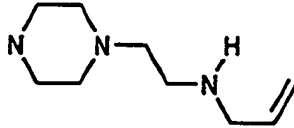
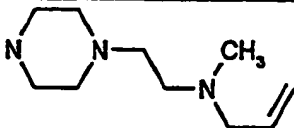
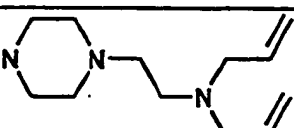
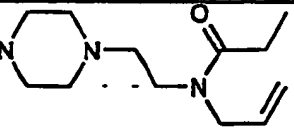
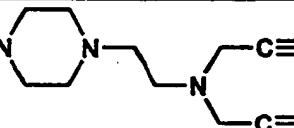
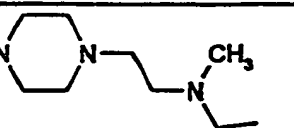
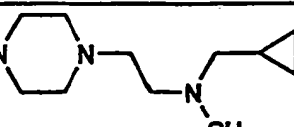
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
264	6-Br	*	
265	6-Cl	*	"
266	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
267	6-Br	CH ₂	
268	6-F	*	
269	6-Br	*	"
270	6-Cl	*	"
271	6-Cl	*	
272	6-Cl	*	
273	6-Br	*	
274	6-Cl	*	

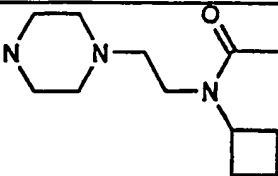
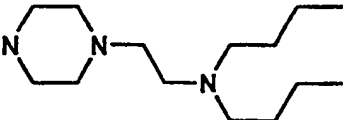
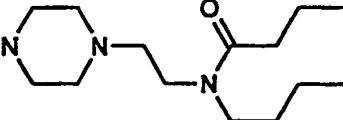
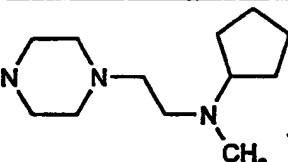
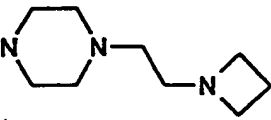
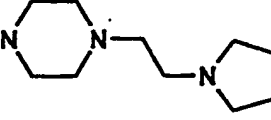
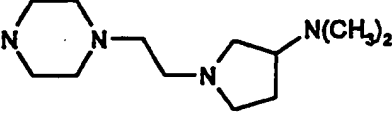
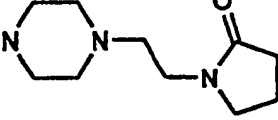
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
275	6-Cl	*	
276	6-Br	*	
277	6-Cl	*	
278	6-Cl	*	
279	6-Br	*	
280	6-Br	*	
281	6-Cl	*	"
282	6-Br	*	
283	6-Br	*	
284	6-Cl	*	"
285	5-Cl	CH ₂ CH ₂	

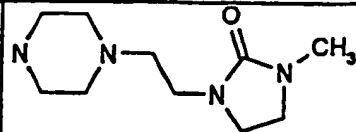
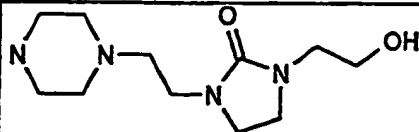
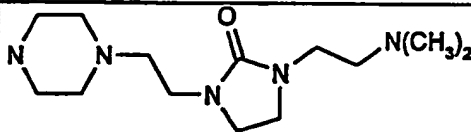
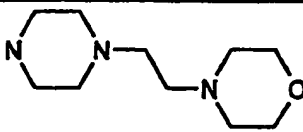
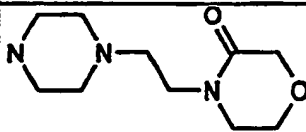
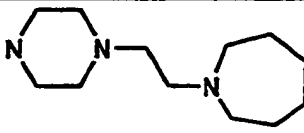
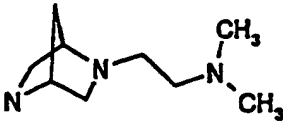
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
286	6-Cl	CH ₂	"
287	6-I	"	"
288	6-Cl	"	
289	6-Br	"	
290	6-Cl	"	"
291	6-Cl	"	
292	6-Cl	"	
293	6-Br	"	
294	6-Br	"	
295	6-Cl	CH ₂ CH ₂	

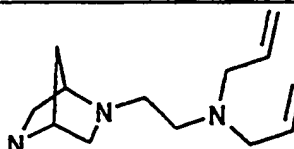
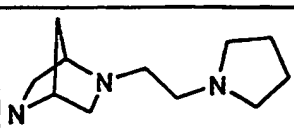
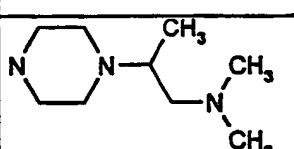
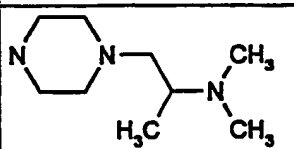
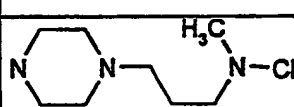
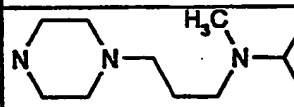
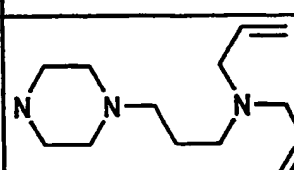
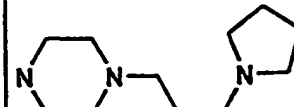
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
296	6-Cl	CH ₂	
297	7-Cl	"	
298	6-Br	"	
299	6-Cl	"	
300	6-Br	"	
301	6-Br	"	
302	6-Cl	"	"
303	6-Cl	"	
304	6-Br	"	
305	6-Cl	"	"

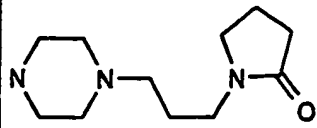
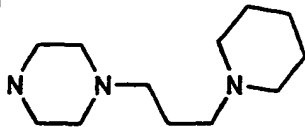
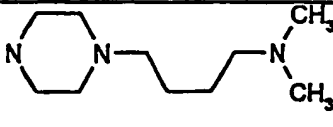
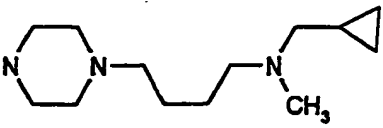
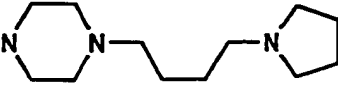
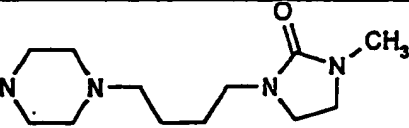
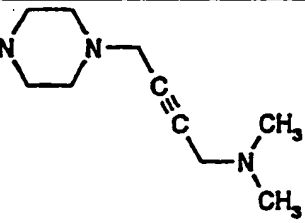
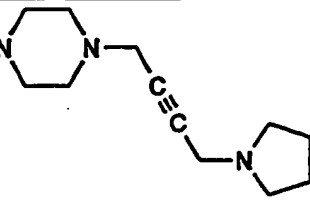
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
306	5-Br	"	
307	6-Br	"	"
308	6-Cl	"	"
309	6-I	"	"
310	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
311	6-Cl	CH ₂	
312	6-Br	"	
313	6-Br	"	
314	6-Cl	"	
315	6-Br	"	
316	6-Br	"	
317	6-Cl	"	"
318	6-I	"	"

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
319	6-Cl	CH ₂ CH=CHCH ₂	"
320	6-Br	CH ₂	
321	6-Br	"	
322	6-Cl	"	"
323	5-Br	"	
324	6-Br	"	"
325	6-Cl	"	"
326	6-I	"	"
327	6-Cl	"	
328	6-Br	"	
329	6-Br	"	
330	6-Cl	"	"
331	6-Br	"	

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
332	6-Cl	*	
333	6-Cl	*	
334	6-Cl	*	
335	6-Cl	*	
336	6-Br	*	
337	6-Br	*	
338	6-Cl	*	"
339	6-Br	*	
340	6-Br	*	
341	6-Cl	*	"

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
342	6-Cl	*	
343	6-Cl	*	
344	6-Cl	*	
345	5-Cl	*	
346	6-Br	*	"
347	6-Cl	*	"
348	6-I	*	"
349	7-Cl	*	"
350	6-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
351	6-Br	CH ₂	
352	6-Br	*	
353	6-Cl	*	

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
354	6-Br	*	
355	6-Cl	*	"
356	6-Cl	*	
357	6-Br	*	
358	6-Br	*	
359	5-Cl	*	
360	6-Br	*	"
361	6-Cl	*	"
362	7-Br	*	"
363	6-Cl	*	
364	6-Cl	*	
365	6-Br	*	
366	6-Cl	*	"

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
367	6-Cl	*	
368	6-Cl	*	
369	6-Br	*	
370	6-Cl	*	"
371	6-I	*	
372	6-Br	*	
373	6-Cl	*	
374	6-Br	*	
375	6-Cl	*	"
376	6-Cl	*	

5

10

15

20

25

30

35

40

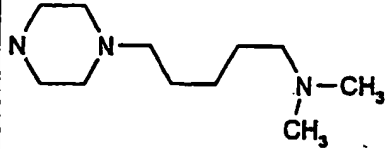
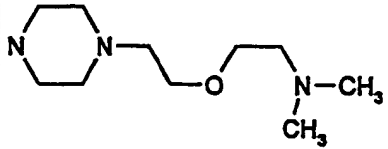
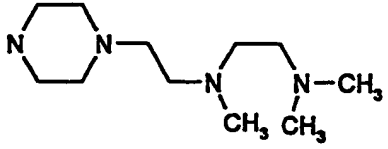
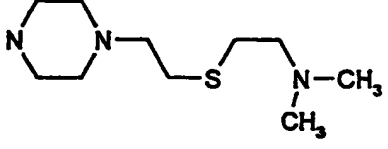
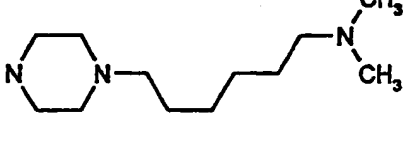


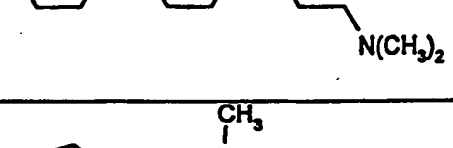
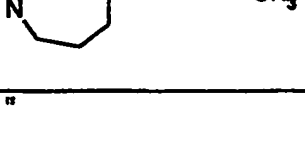
45

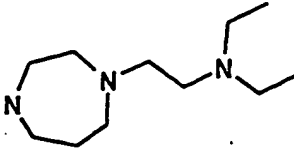
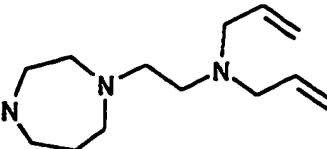
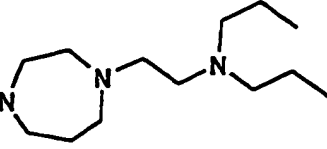
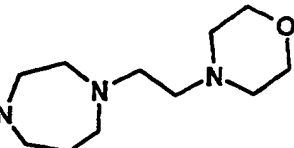
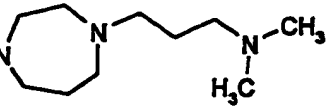
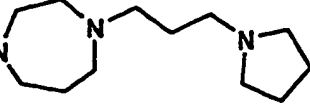
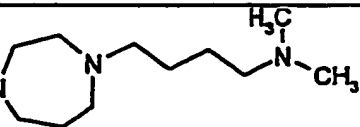
50

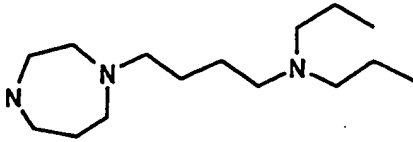
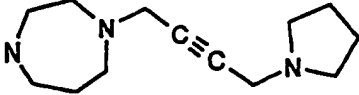
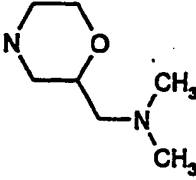
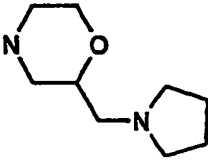
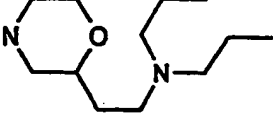
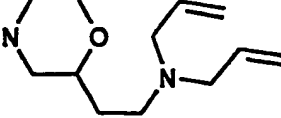
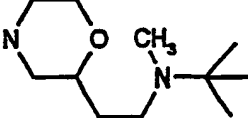
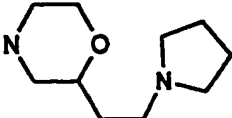
55

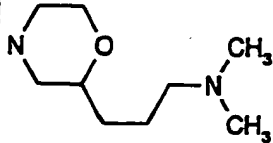
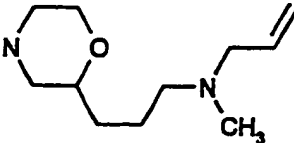
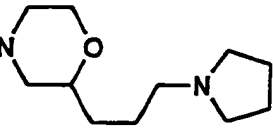
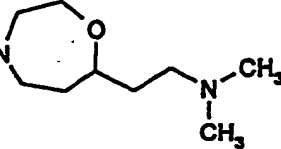
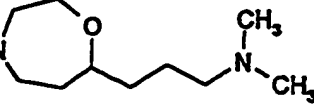
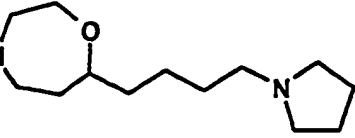
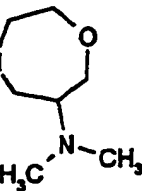
60

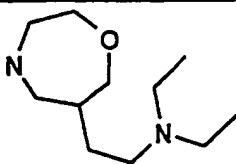
65

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
377	5-Cl	*	
378	6-Cl	CH ₂ CH ₂	
379	6-Cl	CH ₂	
380	6-Br	*	
381	6-Br	*	
382	6-Cl	*	
383	6-I	*	
384	6-Cl	*	
385	5-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	
386	6-Br	CH ₂	"

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
387	6-Cl	"	"
388	7-Br	"	"
389	6-Cl	"	
390	6-Br	"	
391	6-Cl	"	"
392	6-Cl	"	
393	6-Cl	"	
394	6-Br	"	
395	6-Cl	"	"
396	6-Br	"	
397	6-Cl	"	"
398	6-Cl	CH ₂ CH ₂	"
399	6-Cl	CH ₂	

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
400	6-Br	*	
401	6-Br	*	
402	6-Cl	*	"
403	6-Br	*	
404	6-Cl	*	"
405	6-Br	*	
406	6-Cl	*	
407	6-Br	*	
408	6-Cl	*	
409	6-Br	*	
410	6-Cl	*	"

Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
411	6-Br	*	
412	6-Cl	*	"
413	5-Cl	*	
414	6-Cl	*	"
415	6-I	*	"
416	6-Br	*	
417	6-Cl	*	"
418	6-Br	*	
419	6-Cl	*	"
420	6-Br	*	
421	6-Cl	*	
422	6-Cl	*	

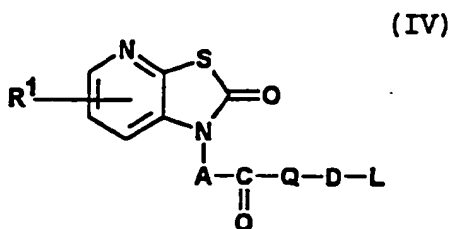
Nr	R ¹	A	Q-D-NR ² R ³
423	6-Cl	*	

Unter den vorstehend aufgelisteten und experimentell beschriebenen Stoffen sind die im folgenden konkret bezeichneten Verbindungen besonders bevorzugt:

- 6-Chlor-1-[4-(2-dimethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Chlor-1-[4-(2-diethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrobromid,
 6-Chlor-1-[4-(2-cyclopropylamino-ethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Chlor-1-[4-(2-piperidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Chlor-1-[4-(3-pyrrolidylpropyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Chlor-1-[4-(3-dimethylaminopropyl)-piperaziny]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Brom-1-[4-(2-allylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Brom-1-[4-(2-cyclobutylamino-ethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Brom-1-[4-(3-dimethylaminopropyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Brom-1-[4-(3-dimethylaminopropyl)-piperaziny]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Dihydrochlorid,
 6-Brom-1-[3-(2-pyrrolidylethyl)-pyrrolidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Brom-1-[4-(2-dimethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Brom-1-[4-(2-diethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrobromid,
 6-Brom-1-[4-(2-pyrrolidylethyliden)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Chlor-1-[4-(2-dipropylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 1-[4-[2-(N-Allyl-N-methylamino)ethyl]-piperidyl]-carbonylmethyl-6-chlor-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Chlor-1-[4-(2-pyrrolidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Brom-1-[4-(2-dipropylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 1-[4-[2-(N-Allyl-N-methylamino)ethyl]-piperidyl]-carbonylmethyl-6-brom-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid,
 6-Brom-1-[4-(2-pyrrolidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid.

Soweit nicht schon als spezielle Salze im vorstehenden genannt, liegen diese bevorzugten Verbindungen wie auch die übrigen Stoffe gemäß der Formel (I) insbesondere in Form des Hydrochlorids, Hydrobromids, Sulfats, Phosphats, Acetats, Citrats, Fumarats, Malats, Methansulfonats oder Tartrats vor.

Synthese der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte gemäß der Formel (IV)



Beispiel I

6-Chlor-1-[4-(hydroxymethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin (Substanz 442)

Analog zu Beispiel 10 erhitzt man die Lösung aus 35,0 g (143 mmol) 6-Chlor-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin, 17,6 g (153 mmol) 4-Hydroxymethylpiperidin und 37,8 g (153 mmol) EEDQ in 450 ml THF 8 h unter Rückfluß. Anschließend zieht man das Lösemittel im Vakuum weitgehend ab und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Den Rückstand nimmt man in 500 ml Chloroform auf, saugt den abgeschiedenen Feststoff ab und kristallisiert aus Acetonitril um. Es werden farblose Kristalle mit einem Schmp. von 215–217°C in einer Ausbeute von 24,3 g (50 %) gewonnen.

C₁₄H₁₆ClN₃O₃S, MG = (341,8)

IR-Spektrum (KBr):

 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1670, 1635 cm⁻¹ $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm⁻¹¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆):0,80–2,00 (5H, m, CH₂CHCH₂)

2,60 (1H, mz, CONCH)

3,20 (1H, mz, CONCH)

3,33 (2H, d, CH₂O, J = 7,0 Hz)

3,90 (1H, mz, CONCH)

4,30 (1H, mz, CONCH)

4,54 (1H, t, OH; austauschbar)

4,95 (2H, s, CH₂CO)

7,99 (1H, d, Pyridin, J = 1,9 Hz)

8,36 (1H, d, Pyridin, J = 1,9 Hz)

Beispiel II

6-Brom-1-[4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin (Substanz 452)

Analog zu Beispiel 1 werden 40,0 g (138 mmol) 6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin und 24,6 g (152 mmol) CDI in 300 ml abs. THF 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man auf 0°C ab, tropft unter Kühlung die Lösung von 21,4 g (166 mmol) 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin in 100 ml abs. THF zu, rührt unter Eiskühlung weitere 4,5 h und läßt über Nacht bei RT stehen. Anschließend zieht man das Lösemittel im Vakuum weitgehend ab und verteilt den Rückstand zwischen je 600 ml Wasser und Ethylacetat. Die organische Phase wäscht man mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das harzige Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch vorgereinigt (CHCl₃/CH₃OH im Verhältnis 90/10) und anschließend aus 100 ml Ethylacetat umkristallisiert. Es werden hellbeige Kristalle mit einem Schmp. von 158°C in einer Ausbeute 38,4 g (69%) erhalten.

C₁₅H₁₈BrN₃O₃S, MG = (400,3)

IR-Spektrum (KBr):

 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1680, 1650 cm⁻¹ $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm⁻¹¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/DMSO-d₆):0,80–2,05 (7H, m, (CH₂)₃CH)

2,50–3,05 (2H, m, CONCH und OH)

3,16 (1H, mz, CONCH)

3,65 (2H, t, CH₂O, J = 6,2 Hz)

3,80 (1H, mz, CONCH)

4,50 (1H, mz, CONCH)

4,69 (1H, d, NCHCO, J = 16 Hz)

4,88 (1H, d, NCHCO, J = 16 Hz)

7,47 (1H, d, Pyridin, J = 1,8 Hz)

8,32 (1H, d, Pyridin, J = 1,8 Hz)

Beispiel III

6-Chlor-1-[4-(iodmethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 444)

5 Zur Suspension von 5,0 g (14,6 mmol) 6-Chlor-1-[4-(hydroxymethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 442) in 100 ml abs. Dichlormethan gibt man unter Rühren 1,4 g (20,5 mmol) Imidazol und 4,2 g (16,1 mmol) Triphenylphosphin und anschließend unter Kühlung mit Eiswasser 3,9 g (15,4 mmol) Iod. Nach beendeter Zugabe rührt man 2h ohne weitere Kühlung und läßt über Nacht bei RT stehen. Man extrahiert mehrmals mit verdünnter Natriumdisulfidlösung, wäscht mit Wasser, trocknet über
10 Natriumsulfat und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der harzige Rückstand wird in Chloroform an Kieselgel chromatographisch vorgereinigt und anschließend aus 30 ml Ethylacetat kristallisiert. Man erhält nahezu farblose Kristalle mit einem Schmp. von 158–159°C in einer Ausbeute von 5,2 g (79%).

$C_{14}H_{15}ClIN_3O_2S$, MG = (451,7)

IR-Spektrum (KBr):

15 $\nu(C=O)$ 1670, 1650 cm^{-1}

$\nu(C=C)$ 1570 cm^{-1}

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

1.00–2.20 (5H, m, CH_2CHCH_2)

2.66 (1H, mz, CONCH)

20 3.13 (3H, mz und d, CH_2I und CONCH, J = 6.0 Hz)

4.00 (1H, mz, CONCH)

4.63 (2H, mz und d, CONCH und NCHCO, J = 16 Hz)

4.82 (1H, d, NCHCO, J = 16 Hz)

7.25 (1H, d, Pyridin, J = 2.0 Hz)

25 8.28 (1H, d, Pyridin, J = 2.0 Hz)

Beispiel IV

6-Brom-1-[4-(4-iodbutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 489)

30 Analog zu Beispiel III fügt man zur Suspension von 19,2 g (44,8 mmol) 6-Brom-1-[4-(4-hydroxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 486) in 200 ml abs. Dichlormethan unter Rühren 4,40 g (62,8 mmol) Imidazol, 13,0 g (50 mmol) Triphenylphosphin und anschließend unter Eiskühlung portionsweise bei 12–18°C 12,0 g (47 mmol) Iod. Nach beendeter Zugabe rührt man 5h ohne weitere Kühlung
35 und läßt über Nacht bei RT stehen. Man extrahiert mehrmals mit verdünnter Natriumdisulfidlösung, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand, ein dunkel gefärbtes Harz (38 g), wird in Chloroform an Kieselgel chromatographisch gereinigt und anschließend durch Verreiben mit Methyl-tert-butylether kristallisiert. Man erhält schwach gelblich gefärbte Kristalle mit einem Schmp. von 141–143°C in einer Ausbeute von 14,2 g (58%).

40 $C_{17}H_{21}BrIN_3O_2S$, MG = (538,3)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(C=O)$ 1675, 1650 cm^{-1}

$\nu(C=C)$ 1570 cm^{-1}

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

45 1.00–2.00 (11H, m, $(CH_2)_2CH(CH_2)_2$)

2.66 (1H, mz, CONCH)

3.10 (1H, mz, CONCH)

3.21 (3H, t, CH_2I , J = 7 Hz)

3.90 (1H, mz, CONCH)

50 4.50 (1H, mz, CONCH)

4.61 (1H, d, NCHCO, J = 16 Hz)

4.81 (1H, d, NCHCO, J = 16 Hz)

7.37 (1H, d, Pyridin, J = 1.9 Hz)

8.34 (1H, d, Pyridin, J = 1.9 Hz)

55

Beispiel V

6-Brom-1-[4-(2-methansulfonyloxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 461)

60 Zur Suspension aus 36,0 g (90 mmol) 6-Brom-1-[4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 452), 360 ml abs. Dichlormethan und 13,8 ml (100 mmol) TEA tropft man unter Kühlung bei 0°C 7,4 ml (95 mmol) Methansulfonsäurechlorid. Nach beendeter Zugabe rührt man 1h ohne Kühlung weiter, wäscht die Lösung zweimal mit Eiswasser, trocknet über Natriumsulfat und engt die Lösung im
65 Vakuum ein. Das kristalline Rohprodukt wird aus 1,1 l Acetonitril umkristallisiert. Es werden hellbeige Kristalle mit einem Schmp. von 189–191°C in einer Ausbeute von 37,0 g (86%) erhalten.

$C_{16}H_{20}BrN_3O_5S_2$, MG = (478,4)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1675, 1645 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6\text{):}$
 1.00–2.00 (7H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$)
 2.60 (1H, mz, CONCH)
 3.05 (3H, s, CH_3SO_2)
 3.20 (1H, mz, CONCH)
 3.90 (1H, mz, CONCH)
 4.31 (2H, t, CH_2O , $J = 5.5$ Hz)
 4.50 (1H, mz, CONCH)
 4.71 (1H, d, NCHCO, $J = 16$ Hz)
 4.87 (1H, d, NCHCO, $J = 16$ Hz)
 7.45 (1H, d, Pyridin, $J = 1.7$ Hz)
 8.34 (1H, d, Pyridin, $J = 1.7$ Hz)

Beispiel VI

6-Brom-1-[4-(4-methansulfonyloxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin
(Substanz 491)

Analog zu Beispiel V tropft man zur Suspension aus 38,2 g (90 mmol) 6-Brom-1-[4-(4-hydroxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin (Substanz 486), 340 ml abs. Dichlormethan und 15,4 ml (110 mmol) TEA unter Kühlung bei 5–8° C 7,6 ml (100 mmol) Methansulfonsäurechlorid. Nach beendeter Zugabe rührt man 5h ohne Kühlung weiter, wäscht die Lösung mehrfach mit Eiswasser, trocknet über Natriumsulfat und engt die Lösung im Vakuum ein. Der harzige Rückstand wird in 200 ml heißem Toluol aufgenommen und kristallisiert unter langsamem Abkühlen in Form von hellbeigen Kristallen aus. Sie weisen einen Schmp. von 108–110° C auf. Die Ausbeute beträgt 41,4 g (92%).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}_2$, MG = (506,5)

IR-Spektrum (KBr):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1680, 1650 cm^{-1}

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 1570 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{):}$

1.00–2.00 (11H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3$)

2.65 (1H, mz, CONCH)

3.02 (3H, s, CH_3SO_2)

3.15 (1H, mz, CONCH)

3.90 (1H, mz, CONCH)

4.25 (2H, t, CH_2O , $J = 6$ Hz)

4.53 (1H, mz, CONCH)

4.61 (1H, NCHCO, $J = 16$ Hz)

4.82 (1H, NCHCO, $J = 16$ Hz)

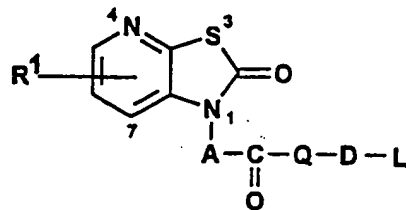
7.38 (1H, d, Pyridin, $J = 2.0$ Hz)

8.34 (1H, d, Pyridin, $J = 2.0$ Hz)

Die übrigen beispielhaft hergestellten, in der nachfolgenden Tabelle 3 angegebenen Zwischenprodukte Nrn. 453, 462 und 486 gemäß der Formel (IV) wurden in analoger Weise synthetisiert.

Tabelle 3

Synthesebeispiele für
Zwischenprodukte gemäß
Formel (IV)



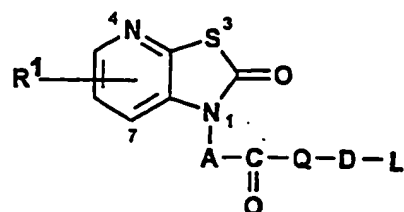
Nr	R¹	A	Q-D-L	Schmp. [°C] (Lösemittel) ¹
442	6-Cl	CH₂		215-217 (MeCN)
444	6-Cl	"		158-159 (EE)
452	6-Br	"		158 (EE)
453	6-Cl	"	"	155-156 (EE)
461	6-Br	"		189-191 (MeCN)
462	6-Cl	"	"	190-192 (MeCN)
486	6-Br	"		143-1435 (MeOH)
489	6-Br	"		141-143 (MeOtBu)
491	6-Br	"		108-110 (Toluol)

- ¹
MeCN = Acetonitril
EE = Ethylacetat
MeOH = Methanol
MeOtBu = Methyl-tert.butylether

In der folgenden Tabelle 4 werden noch eine Reihe von Zwischenprodukten in Form ausgewählter konkreter Verbindungen beispielhaft beschrieben.

Tabelle 4

Beispielhafte
Zwischenprodukte
der Formel (IV)



Nr	R ¹	A	Q-D-L
424	6-Br	CH ₂	
425	6-Cl	"	"
426	6-Br	"	
427	6-Cl	"	
428	6-Br	"	
429	6-Br	"	
430	6-Br	"	
431	6-Cl	"	"
432	6-Cl	"	
433	6-Br	"	
434	6-Cl	"	
435	6-Br	"	
436	6-Br	"	

5

10

15

20

25

30

35

40

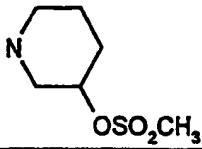
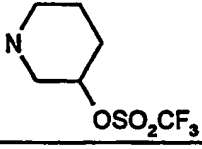
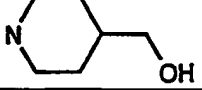
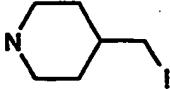
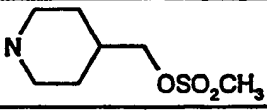
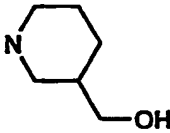
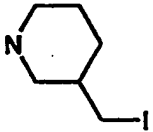
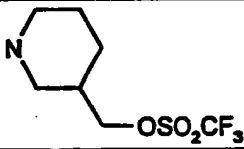
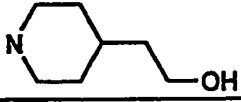
45

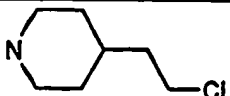
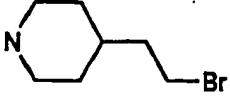
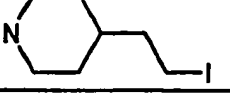

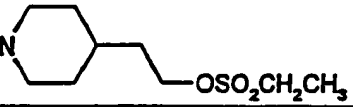

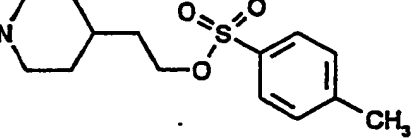
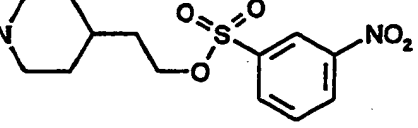
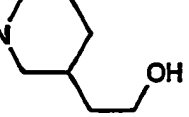
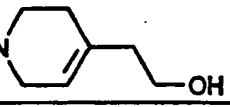
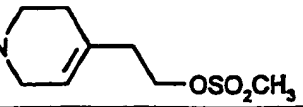
50

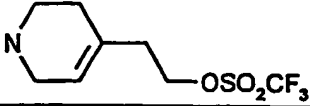
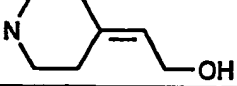
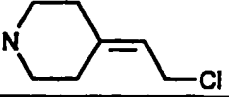
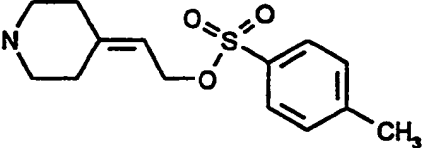
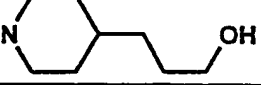


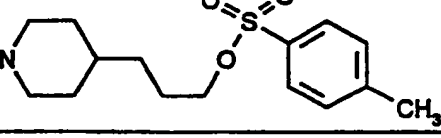

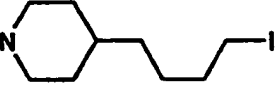
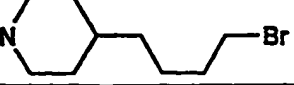

55


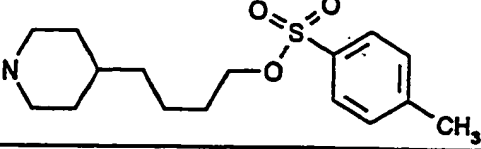
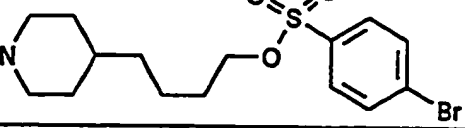

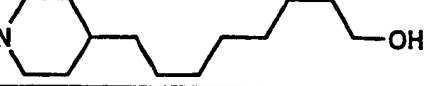
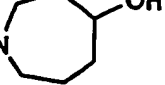
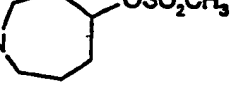
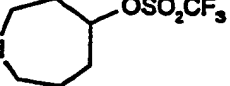
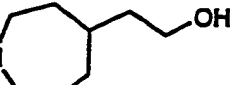
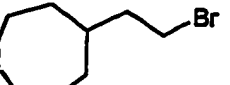
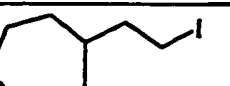
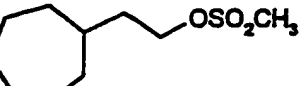
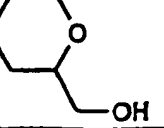
60

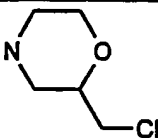
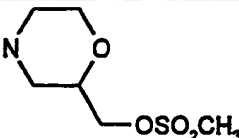
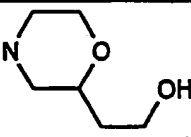
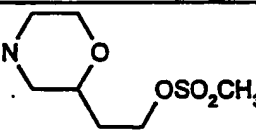
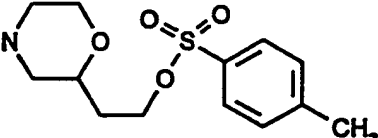
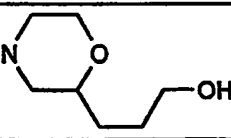
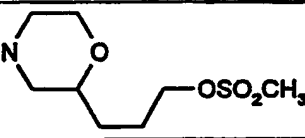
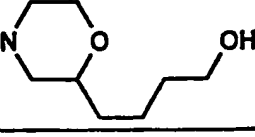
65

Nr	R ¹	A	Q-D-L
437	6-Cl	"	"
438	6-Br	"	
439	6-Cl	"	
440	5-Cl	"	
441	6-Br	"	"
442	6-Cl	"	"
443	6-I	"	"
444	6-Cl	"	
445	6-Br	"	
446	6-Cl	"	"
447	6-Br	"	
448	6-Cl	"	"
449	6-Br	"	
450	6-I	"	
451	5-Cl	"	
452	6-Br	"	"
453	6-Cl	"	"
454	6-I	"	"
455	6-Br	CH ₂ CH ₂	"

Nr	R ¹	A	Q-D-L
456	6-Cl	CH ₂ CH=CHCH ₂	"
457	6-Br	CH ₂	
458	6-Br	"	
459	6-I	"	
460	5-Br	"	
461	6-Br	"	"
462	6-Cl	"	"
463	6-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
464	6-Cl	CH ₂	
465	6-Br	"	
466	6-Cl	"	
467	6-Cl	"	
468	6-Br	"	
469	6-Cl	"	"
470	6-Br	"	
471	6-Cl	"	"
472	6-Cl	"	

Nr	R ¹	A	Q-D-L
473	6-Cl	"	
474	6-Br	"	
475	6-Cl	"	"
476	6-Br	"	
477	6-Cl	"	
478	6-Br	"	
479	6-Cl	"	"
480	7-Cl	"	"
481	6-Br	CH ₂ CH ₂	"
482	6-Br	CH ₂	
483	6-Cl	"	
484	6-Cl	"	
485	5-Cl	"	
486	6-Br	"	"
487	6-Cl	"	"
488	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	"
489	6-Br	CH ₂	
490	6-Cl	"	
491	6-Br	"	

Nr	R ¹	A	Q-D-L
492	6-Br	*	
493	6-Cl	*	
494	6-Br	*	
495	6-Br	*	
496	6-Cl	*	"
497	6-Br	*	
498	6-Br	*	
499	6-Cl	*	"
500	6-Br	*	
501	6-Cl	*	
502	6-Br	*	
503	6-Cl	*	"
504	6-Br	*	
505	6-Cl	*	
506	6-Br	*	
507	6-Br	*	

Nr	R ¹	A	Q-D-L
508	6-Cl	"	"
509	7-Br	"	
510	6-Cl	"	
511	6-Br	"	
512	6-Cl	"	"
513	6-Cl	"	
514	6-Br	"	
515	6-Br	"	
516	6-Cl	"	"
517	6-Br	"	
518	6-Br	"	

Besonders bevorzugt sind unter bereits vorstehend aufgelisteten oder experimentell beschriebenen Zwischenprodukten gemäß der Formel (IV) auch noch die folgenden Stoffe:

- 6-Chlor-1-[4-(hydroxymethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin,
- 6-Brom-1-[4-(hydroxymethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin,
- 6-Chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin,
- 6-Brom-1-[4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin,
- 6-Chlor-1-[4-(3-hydroxypropyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin,
- 6-Brom-1-[4-(3-hydroxypropyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin,
- 6-Chlor-1-[4-(4-hydroxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin,
- 6-Brom-1-[4-(4-hydroxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin,
- 6-Chlor-1-[4-(6-hydroxyhexyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin oder
- 6-Brom-1-[4-(6-hydroxyhexyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin

Synthesebeispiele zur Herstellung von Ausgangsverbindungen

Die Synthese der Ausgangsverbindungen läßt sich, wie eingangs in der Beschreibung der Syntheseverfahren bereits erläutert wurde, nach bekannten Verfahren in analoger Weise durchführen. Als Beispiel hierfür läßt sich stellvertretend für andere das 6-Chlor-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin nennen, das gemäß der Literatur EP-A-0 232 740 dargestellt wurde. 5

Im folgenden werden aus Gründen des besseren Verständnisses der Synthese der erfindungsgemäßen Endprodukte verschiedene Beispiele für die Darstellung von Ausgangsverbindungen beschrieben:

Beispiel a

10

6-Chlor-1-(2-carboxyethyl)-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin

Die Mischung aus 20,0 g (107 mmol) 6-Chlor-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin gemäß EP-A-0 232 740, 8,0 ml (121 mmol) Acrylnitril, 0,40 g Kaliumhydroxid und 70 ml Pyridin wird 18 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen gießt man die schwarze Lösung in 300 ml 2M Essigsäure, saugt das ausfallende rohe 6-Chlor-1-(2-cyanoethyl)-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin ab und trocknet im Vakuum. Die Ausbeute beträgt 22,1 g (86%). 15

22,0 g (91,8 mmol) des Nitrils werden in 220 ml konz. Salzsäure suspendiert und 1 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen gießt man in 200 ml Eiswasser ein, saugt das abgeschiedene Rohprodukt ab und digeriert mit 200 ml Methanol. Das erneut abgesaugte Produkt wird aus 650 ml Methanol umkristallisiert. Seine Ausbeute beträgt 8,0 g (34%) in Form beiger Kristalle des 6-Chlor-1-(2-carboxyethyl)-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridins, dessen Schmp. liegt bei 204–209°C (Zersetzung). 20

Beispiel b

25

6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin

Die Lösung von 75 g (1,137 mol) Kaliumhydroxid in 635 ml Methanol wird bei 2°C mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren eine Lösung von 90,0 g (0,379 mol) 5-Brom-2-chlor-3-nitropyridin in 400 ml Methanol ein, wobei die Temp. unter 15°C gehalten wird. Man rührt weitere 2 h bei 15–20°C und engt anschließend im Vakuum ein. Den Rückstand löst man in 1 l 1,25M Natronlauge, erwärmt auf 50°C und rührt 90,0 g (0,472 mol) Natriumdisulfit in kleinen Anteilen ein. Man rührt weitere 2 h, kühlt ab und neutralisiert die Lösung mit Essigsäure. Der erhaltene Niederschlag von 3-Amino-5-brom-2-mercaptopyridin wird abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen, im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und als Rohprodukt weiter umgesetzt. 30

Zur Suspension des erhaltenen Amino-brom-mercaptopyridins in 1 l Dioxan tropft man unter Argonatmosphäre 27,7 ml (0,228 mol) Chlorameisensäuretrichlormethylester ("Diphosgen"), gelöst in 200 ml Dioxan, unter Rühren ein und erwärmt nach beendeter Zugabe 1 h auf 70–75°C. Man kühlt auf RT, saugt das Produkt ab, wäscht mit Dioxan und rührt eine halbe Stunde mit 200 ml Wasser durch. Man saugt das 6-Brom-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin erneut ab und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid. Die Ausbeute beträgt 78,9 g (90%). Die Verbindung fällt in Form bräunlichgelber Kristalle mit einem Schmp. von ca. 250°C (Zers.) an. 35

Zur Suspension von 39,4 g (170 mmol) 6-Brom-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin in 400 ml DMF fügt man bei 0–5°C in Portionen 66 ml Natriumethylatlösung (20% in Ethanol, 170 mmol), tropft anschließend 38 ml (340 mmol) Bromessigsäureethylester bei 10–15°C zu und rührt 4 h ohne weitere Kühlung. Danach gießt man die Reaktionsmischung in 750 ml Eiswasser, isoliert den entstandenen Niederschlag, wäscht mit Wasser und kristallisiert das noch feuchte Rohprodukt aus 200 ml Ethanol um. Die Ausbeute an 6-Brom-1-ethoxycarbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin mit einem Schmp. von 131–132°C beträgt 35,5 g (66%). 40

Die Suspension von 35,5 g (112 mmol) des Ethylesters in einer Mischung aus 350 ml Essigsäure und 23 ml konz. Salzsäure wird 12 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT saugt man den feinen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid. Die Ausbeute beträgt 26,6 g (82%). Da so erhaltene 6-Brom-1-carboxymethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin weist einen Schmp. von 261–262°C auf. 45

Beispiel c

55

6-Brom-1-(3-carboxypropyl)-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin

Zur Suspension von 20,0 g (86,6 mmol) 6-Brom-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin in 200 ml DMF fügt man bei ca. 10°C 33,4 ml Natriumethylatlösung (20% in Ethanol, 86,6 mmol), tropft anschließend 24,4 ml (173 mmol) 4-Brombuttersäureethylester bei 10–12°C zu und rührt weitere 8 h bei RT. Danach gießt man die Reaktionsmischung in 700 ml Eiswasser und läßt über Nacht bei 5°C stehen, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid. Zur weiteren Reinigung wird mit CHCl₃/CH₃OH im Verhältnis 95/5 als Eluiermittel an Kieselgel chromatographiert. Die Ausbeute an 6-Brom-1-(3-ethoxycarbonylpropyl)-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin beträgt 13,2 g (44%). 60

13,0 g (37,7 mmol) des Ethylesters werden in einer Mischung aus 60 ml Essigsäure und 7,5 ml konz. Salzsäure 5 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird abgekühlt und in 100 ml Eiswasser gegossen. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Ausbeute an 6-Brom-1-(3-carboxypropyl)-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin mit einem Schmp. von 175–177°C beträgt 9,6 g 65

(81%)

Beispiel d

5 4-[2-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)-ethyl]-piperidin Hydrochlorid

Zur Lösung von 159 g (693 mmol) 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(2-hydroxyethyl)-piperidin und 116 ml (832 mmol) TEA in 800 ml abs. Dichlormethan tropft man bei 5–10°C unter Rühren 59,4 ml (763 mmol) Methansulfonsäurechlorid und rührt nach beendeter Zugabe weiter 30 min bei gleicher Temperatur. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 400 ml Wasser extrahiert, noch zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum erhält man rohes 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(2-methansulfonyloxyethyl)-piperidin als zähflüssiges, langsam auskristallisierendes Öl (211 g, 99%), das ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Zur Suspension von 5,9 g Natriumhydrid (80% in Paraffinöl, 195 mmol) in 130 ml abs. DMF tropft man bei 5°C 11,0 ml (143 mmol) 2-Pyrrolidon unter Rühren zu, hält weitere 10 min bei gleicher Temperatur und fügt anschließend portionsweise 40,0 g (130 mmol) rohes 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(2-methansulfonyloxyethyl)piperidin als Feststoff zu. Man rührt weitere 4 h bei RT, hydrolysiert dann durch Eintropfen von 200 ml Wasser und extrahiert die Mischung mit 200 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, im Vakuum eingeeengt und bei 50°C/0,1 mbar entgast. Das erhaltene braune Öl wird an Kieselgel mit Chloroform, später $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (98/2), chromatographisch gereinigt. Ausbeute 23 g (60%) farbloses Öl von 1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-ethyl]-piperidin.

23,0 g (77,6 mmol) 1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-ethyl]piperidin werden mit einer Mischung aus 100 ml Ethanol und 15 ml konz. Salzsäure 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend engt man im Vakuum zur Trockne ein und trocknet den harzigen Rückstand im Vakuum über Phosphorpentoxid. Durch Kristallisation aus 20 ml Isopropanol erhält man 4-[2-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)-ethyl]-piperidin Hydrochlorid als farblose, hygroskopische Kristalle. Die Ausbeute beträgt 11,3 g (62%); der Schmp. liegt bei 121–127°C.

Beispiel e

30 4-(2-Dimethylaminoethylen)-piperidin Dihydrochlorid

29,9 g (150 mmol) 1-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidon und 62,3 g (160 mmol) 2-Dimethylaminoethyl-triphenylphosphoniumbromid werden in 300 ml abs. THF vorgelegt und unter Rühren bei 10–20°C portionsweise mit 19,5 g (170 mmol) Kalium tert-butylat versetzt. Nach beendeter Zugabe rührt man die Mischung 6 h bei RT weiter und läßt über Nacht stehen. Anschließend zieht man den größten Teil des Lösemittels im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in 300 ml Toluol auf, wäscht mehrmals mit Wasser und extrahiert schließlich die organische Phase mit 200 ml 5% Salzsäure. Die Toluolphase wird nochmals mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren wäßrigen Phasen werden mit 40 ml Toluol gewaschen und anschließend mit konz. Natronlauge alkalisiert; das freigesetzte Produkt wird mit 200 und 100 ml Toluol aufgenommen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und evaporiert. Man erhält 44,5 g (93%) rohes 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(2-dimethylaminoethylen)-piperidin als hellgelbe ölige Flüssigkeit.

35 g dieses Rohproduktes werden in 200 ml ca. 2,75M methanolischer Salzsäure 2 h bei RT gerührt und anschließend 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt und der feste Rückstand aus Isopropanol unter Zusatz von wenig isopropanolischer Salzsäure umkristallisiert. Die Ausbeute an 4-(2-Dimethylaminoethylen)-piperidin Dihydrochlorid mit einem Schmp. von 231–236°C (Zers.) beträgt 24,1 g (77%).

Beispiel f

50 4-[4-(4-Piperidyl)-butyl]-morpholin Dihydrochlorid

Zur Lösung von 133,5 g (515 mmol) 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(4-hydroxybutyl)-piperidin und 86 ml (618 mmol) TEA in 660 ml abs. Dichlormethan tropft man bei 5–10°C unter Rühren 44,0 ml (567 mmol) Methansulfonsäurechlorid ein und rührt nach beendeter Zugabe weiter 30 min bei gleicher Temperatur. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 300 ml Wasser extrahiert, noch zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum erhält man rohes 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(4-methansulfonyloxybutyl)-piperidin als gelbes Öl in einer Ausbeute von 168,2 g (99%), das ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Die Lösung von 58,0 g (173 mmol) rohem 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(4-methansulfonyloxybutyl)-piperidin und 30,1 ml (346 mmol) Morpholin in 120 ml Ethanol wird 7 h bei 50°C gerührt. Anschließend engt man die Lösung weitgehend ein und verteilt das Konzentrat zwischen je 300 ml 0,5M Natronlauge und Dichlormethan. Man schüttelt die wäßrige Phase nochmals mit Dichlormethan aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird zur Reinigung mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 95/5 als Lösemittel durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Man erhält 54,8 g (97%) 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidyl)-butyl]-morpholin in Form farbloser, wachsartiger Kristalle.

Zur Lösung von 54,0 g (165,6 mmol) 4-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidyl)-butyl]-morpholin in 300 ml Ethanol fügt man 38,6 ml (386 mmol) konz. Salzsäure und erhitzt 40 min unter Rückfluß zum Sieden. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus 200 ml Isopropanol umkristallisiert. Die Ausbeute

an 4-[4-(4-Piperidyl)-butyl]-morpholin Dihydrochlorid mit einem Schmp. von 224—231°C (Zers.) beträgt 39,6 g (80%).

Beispiel g

4-(2-Dimethylaminoethyl)-hexahydroazepin Dihydrochlorid

13,7 g (64,3 mmol) 1-tert-Butoxycarbonyl-hexahydroazepin-4-on und 28,0 g (67,5 mmol) 2-Dimethylaminoethyl-triphenylphosphoniumbromid werden in 150 ml Toluol vorgelegt und unter Rühren bei 5—10°C portionsweise mit 8,6 g (75 mmol) Kalium tert-butyilat versetzt. Nach beendeter Zugabe rührt man die Mischung ohne weitere Kühlung über Nacht. Danach wäscht man mehrmals mit Wasser und extrahiert die organische Phase mit 40 und 20 ml 10% Salzsäure. Die Toluolphase wird nochmals mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren wäßrigen Phasen werden mit 30 ml Toluol gewaschen und anschließend mit konz. Natronlauge alkalisiert; das freigesetzte Produkt wird mit zweimal 50 ml Toluol aufgenommen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und evaporiert. Man erhält 11,6 g (67%) rohes 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(2-dimethylaminoethylen)-hexahydroazepin als hellgelbe ölige Flüssigkeit. Eine weitere Menge (2,7 g, 16%) läßt sich durch Einengen der alkalischen Wasserphase, Auflösen des Rückstandes in 20 ml Wasser und erneutem Ausschütteln mit Toluol gewinnen.

14,1 g (52 mmol) des Rohproduktes werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 2,5 g 5% Palladiumkohle als Katalysator bei Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Man filtriert und engt das Filtrat im Vakuum ein, wobei 12,1 g (81%) rohes 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(2-dimethylaminoethyl)-hexahydroazepin als gelbliches Öl erhalten werden.

12,0 g (44 mmol) rohes 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(2-dimethylaminoethyl)-hexahydroazepin werden mit 50 ml ca. 2,7M methanolischer Salzsäure 2h bei RT gerührt und anschließend 3h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man engt im Vakuum ein und kristallisiert den harzigen Rückstand aus 50 ml Isopropanol unter Zusatz von 10 ml isopropanolischer Salzsäure. Die Ausbeute an 4-(2-Dimethylaminoethyl)-hexahydroazepin Dihydrochlorid in Form farbloser, hygroskopischer Kristalle mit einem Schmp. von 186—188°C beträgt 7,2 g (67%).

Beispiel h

1-(4-Dimethylaminobutin-2-yl-1)-piperazin Trihydrochlorid

Zur Lösung von 30,0 g (161 mmol) 1-tert-Butoxycarbonylpiperazin und 14,7 ml (194 mmol) 3-Brompropin in 80 ml DMF fügt man 27,4 g (198 mmol) Kaliumcarbonat und erhitzt die Mischung unter Rühren 7h auf 75—80°C. Nach dem Abkühlen saugt man von Salzen ab, engt das Filtrat im Vakuum ein und gießt auf Eiswasser. Man extrahiert mehrfach mit Chloroform, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2M Natronlauge und anschließend Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Chloroform, später $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 98/2 chromatographisch gereinigt. Man erhält 20,0 g (55%) 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(propin-2-yl-1)-piperazin als gelbliches Öl.

13,5 g (60,0 mmol) 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(propin-2-yl-1)-piperazin und 6,8 g (66,2 mmol) Bis-(dimethylamino)-methan werden in 135 ml Dioxan gelöst und mit 0,2 g Kupfer(I)chlorid 6h bei 80°C gerührt. Anschließend engt man die Lösung auf ca. 30 ml ein, nimmt in Chloroform auf, filtriert die Lösung und wäscht sie zweimal mit Wasser. Man trocknet über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt den dunkelbraunen öligen Rückstand chromatographisch an Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 95/5 als Eluiermittel. Die Ausbeute an 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(4-dimethylaminobutin-2-yl-1)-piperazin beträgt 9,63 g (57%).

9,0 g (32,1 mmol) 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(4-dimethylaminobutin-2-yl-1)-piperazin werden in 45 ml Methanol mit 12,5 ml konz. Salzsäure 3h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach engt man die Mischung im Vakuum ein, löst den Rückstand in 100 ml Wasser und entfärbt mit Aktivkohle. Die filtrierte Lösung wird erneut im Vakuum eingeeengt und der feste Rückstand aus 100 ml Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute an 1-(4-Dimethylaminobutin-2-yl-1)-piperazin Trihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmp. von > 190°C (Zers.) beträgt 7,6 g (82%).

Beispiel i

2-[(3-(1-pyrrolidyl)-propyl)-morpholin Dihydrochlorid

Zur Lösung von 13,0 g (89,5 mmol) 2-(3-Hydroxypropyl)-morpholin in 60 ml abs. THF tropft man bei 7—15°C unter Rühren die Lösung von 21,2 g (94,0 mmol) Di-tert-butyldicarbonat in 40 ml abs. THF und rührt anschließend weitere 2h bei RT. Danach wird das Lösemittel evaporiert und der Rückstand bis 100°C/0,1 mbar entgast. Die Ausbeute an rohem 4-tert-Butoxycarbonyl-2-(3-hydroxypropyl)-morpholin, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird, beträgt 22,0 g (100%).

Zur Lösung von 22,0 g (89,5 mmol) rohem 4-tert-Butoxycarbonyl-2-(3-hydroxypropyl)-morpholin und 15,0 ml (107,6 mmol) TEA in 110 ml abs. Dichlormethan tropft man bei 0°C unter Rühren 7,7 ml (98,6 mmol) Methansulfonsäurechlorid und rührt die entstehende Suspension bei gleicher Temperatur 1h weiter. Anschließend wird die Mischung mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 50 ml Wasser extrahiert und die klare organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels im Vakuum erhält man 28,3 g (98%) rohes 4-tert-Butoxycarbonyl-2-(3-methansulfonyloxypropyl)-morpholin als gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

Die Lösung von 14,5 g (44,8 mmol) rohem 4-tert-Butoxycarbonyl-2-(3-methansulfonyloxypropyl)-morpholin und 14,8 ml (179 mmol) Pyrrolidin in 50 ml Ethanol wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend engt man die Lösung weitgehend ein und verteilt das Konzentrat zwischen je 200 ml 0,5M Natronlauge und Dichlormethan. Man schüttelt die wäßrige Phase nochmals mit Dichlormethan aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird zur Reinigung mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ im Verhältnis 90/10, später $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konz.NH}_3$ im Verhältnis 90/10/0,5 als Lösemittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 9,5 g (71%) 4-tert-Butoxycarbonyl-2-[3-(1-pyrrolidyl)-propyl]-morpholin in Form eines gelblichen, allmählich auskristallisierenden Öls.

Zur Lösung von 9,5 g (31,8 mmol) dieser Verbindung in 50 ml Ethanol fügt man 7,0 ml (70 mmol) konz. Salzsäure, rührt über Nacht bei RT und erhitzt 40 min unter Rückfluß zum Sieden. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand aus 20 ml Isopropanol unter Zusatz von 3 ml Diisopropylether umkristallisiert. Die Ausbeute an 2-[3-(1-Pyrrolidyl)-propyl]-morpholin Dihydrochlorid mit einem Schmp. von 176–179°C beträgt 5,6 g (65%).

Herstellung der Arzneimittel

Die Herstellung von Arzneimittel mit einem Gehalt an einer oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen erfolgt in üblicher Weise mittels geläufiger pharmazeutisch-technischer Verfahren. Dazu werden die erfindungsgemäßen Stoffe als solche oder in Form ihrer Salze, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Wirkstoffen, zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen zu den verschiedenen Arzneiformen verarbeitet, beispielsweise zu festen, peroral verabreichbaren Arzneimitteln, wie Tabletten, Dragees, Kau- und Sublingualtabletten. Diese Arzneiformen lassen sich als Dosiseinheiten, je nach Zielsetzung, der Geschmacksverbesserung, Steuerung der Wirkstofffreigabe im Magen- und Darmkanal (z. B. Magensaftresistenz, Dünndarmlöslichkeit, beschleunigte oder retardierte Freisetzung), mit den jeweils geeigneten Lack- oder Polymersubstanzen überziehen. Für die Herstellung der Arzneimittel kommen auch flüssige verabreichbare Arzneiformen, wie z. B. Emulsionen, Suspensionen, Solubilisate oder Lösungen, wie auch in Weichgelatinekapselform abgefüllte Massen in Betracht. Die Kapselpräparate lassen sich auch als Hartgelatinekapselform herstellen, in welche der Wirkstoff gegebenenfalls unter Zumischung von feinverteilten pulverigen Trägerstoffen, gegebenenfalls nach geeigneter Granulierung abgefüllt werden. Der Wirkstoff läßt sich auch zusammen mit in der Wärme verflüssigbaren Hilfsstoffen, wie z. B. Fettstoffen oder geeigneten Polyethylenglykolen usw., die in der Kälte nach dem Abfüllen in die Weich- oder Hartgelatinekapselform erstarren, herstellen. Hartgelatinekapselformpräparate lassen sich auch dadurch herstellen, daß man flache Tabletten mit etwas kleinerem Durchmesser als der Kapseldurchmesser in den Hohlraum des Kapselmaterials abfüllt oder entsprechend geformte Oblongtabletten in die offenen Kapselunterteile einlegt. Auch die Kapselpräparate lassen sich aus Gründen der Geschmacksverbesserung oder zur gesteuerten Wirkstofffreigabe bzw. der Magensaftresistenz oder Dünndarmlöslichkeit in üblicher Weise mit geeigneten polymeren Lackkomponenten überziehen.

Bei der Herstellung der Arzneimittel mit einem Gehalt an den erfindungsgemäßen Verbindungen kommen auch äußerlich applizierbare Formen in Betracht, wie z. B. Salben, Cremes, Gele, Lösungen oder Pflaster, wobei auch andere übliche transdermale Systeme zubereitet werden können.

Es lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirkstoffen für die eingangs oder weiter unten aufgeführten Indikationen, auch rektal verabreichbare Formen, wie z. B. Suppositorien oder Rektalkapseln herstellen. Als typische Arzneimittel wären noch Sprays, Umschlagpasten oder Balsam, insbesondere zur Unterstützung in der Asthmabehandlung zu nennen.

Die erfindungsgemäßen Stoffe, gegebenenfalls in Verbindung mit anderen Wirkstoffen, lassen sich darüber hinaus per Injektionen verabreichen. Als Injektionspräparate kommen dabei insbesondere intramuskulär, intravenös oder intraglutäal verabreichbare Präparate in Betracht. Dazu wird der Wirkstoff als Base gegebenenfalls mit Solubilisierungsmitteln oder in Salzform, erforderlichenfalls in Verbindung mit Puffersubstanzen oder geeigneten Salzen und Stoffen zur Einstellung der Isotonie und weiteren Trägermedien vermischt und in Lösung gebracht. Die Injectabilia lassen sich auch als Suspensionen, Kristallsuspensionen oder Lyophilisate herstellen. Dazu gehören auch subkutan applizierbare Depotpräparate in Form von Implantatpreßlingen oder -formlingen.

Die peroral verabreichbaren Arzneiformen können auch als Lutschpastillen oder Kaugummi etc. vorliegen. In speziellen Fällen können auch pernasal applizierbare Zubereitungen zur Anwendung gelangen. Weiterhin lassen sich die erfindungsgemäßen Stoffe auch zu Inhalationsformen, gewünschtenfalls zu Dosieraerosolen verarbeiten.

Der Gehalt an einem oder mehreren erfindungsgemäßen Stoffen, gegebenenfalls in Verbindung mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen für die genannten Indikationen, kann zwischen 0,01 oder 0,1 und 99 bzw. 99,9 Gew.-%, insbesondere zwischen 1 und 96 Gew.-% betragen.

Als Hilfs- und Trägerstoffe für die gewünschten Arzneiformen eignen sich alle in der Fachwelt geläufigen Substanzen. Dazu gehören Lösungsmittel, Gelbildner, Tablettier- und Verkapselungshilfsstoffe, Suppositoriengrundlagen, Suspendiermittel, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Polymere und andere Stoffe zur Steuerung der Freisetzung, wie auch Lacke oder Sprengmittel, Gegenklebe- und Schmiermittel, Dispergiermittel, Entschäumungsmittel, Lösungsvermittler oder Solubilisatoren, Permeationspromotoren und Komplexbildner oder Ein-schlußverbindungen, wie z. B. Cyclodextrine.

Als weitere Zusatzstoffe kommen Antioxidantia, Vitamine, Süßungsmittel, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Aromastoffe, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Gerüstbildner zur Herstellung von Lyophilisaten, wie Mannit, Dextran, Saccharose, Humanalbumin, Lactose, PVP oder Gelatinesorten, in Betracht. Für die Herstellung von Tabletten kommen neben oben erwähnten Hilfsstoffen noch Granulierungsmittel, Trennmittel, Direkttablettierungsmittel, Gleitmittel, Füllstoffe, Bindemittel in Form von Lactose, Stärkearten, Cellulosederivate,

wie MC, HPC, Kieselerde, flammendisperses Siliziumdioxid, Talcum, Stearate (Magnesiumstearat), Phosphate (wie Dicalciumphosphat), mikrokristalline Cellulose u. a. m., in Betracht. In bekannter Weise können auch Mehrschicht-Tabletten oder Kern-/Manteltabletten zur Erzielung von Preßlingen zur gesteuerten Wirkstoffabgabe hergestellt werden.

Die Arzneimittel mit einem Gehalt an den erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren, für die jeweiligen Indikationen geeigneten Wirkstoffen, können je nach der Form peroral, parenteral, per inhalationem, pernasal, transdermal oder auf andere topische Art und Weise, intravenös, sub- oder perkutan, intraglutäal usw. appliziert werden.

Die verabreichten Dosen bzw. Dosiseinheiten sind je nach Schwere der Erkrankung, Allgemeinzustand und Alter des Patienten verschieden, wobei auch zwischen der Akutbehandlung und der Langzeittherapie zu unterscheiden ist. Die Tagesdosierung kann zwischen 0,01 und 100 mg pro kg Körpergewicht betragen, bevorzugt bei 0,1 bis 20 mg pro kg, insbesondere bevorzugt bei 1 bis 2, 5 bis 10 oder 15 mg pro kg Körpergewicht liegen. Dabei können die Einzeldosiseinheiten des oder der erfindungsgemäßen Wirkstoffe jeweils 0,01, 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 oder 100, maximal jeweils 200 mg pro Verabreichung betragen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe lassen sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate einzeln oder in Kombination untereinander, gegebenenfalls auch unter Zusatz anderer Wirkstoffe, zu den gewünschten Arzneimitteln verarbeiten. Im Falle der Kombination erfindungsgemäßer Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen können diese auch gegebenenfalls, je nach den Erfordernissen, in verschiedenen Arzneiformen getrennt nebeneinander in den Arzneipackungen vorliegen, z. B. als Tabletten neben Ampullen.

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, bei dem ein Stoff oder ein Stoffgemisch gemäß Formel (I), worin die Substituenten die oben bezeichneten Bedeutungen aufweisen, zur Behandlung von Asthma bronchiale, der bronchialen Hyperreaktivität, von Bronchospasmen, der Bronchokonstriktion, von chronischen venösen Insuffizienzen, Migräne, chronischem Husten, zur Bronchospasmolyse oder Unterdrückung von chronischen Schmerzen, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Wirkstoffen oder anderen bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Wirkstoffen verabreicht wird.

Ferner betrifft die Erfindung einen Stoff oder ein Stoffgemisch gemäß Formel (I) zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren, bei dem die therapeutische Anwendung im Zusammenhang mit einer oder mehrerer medizinischer Indikationen bei Asthma bronchiale, bronchialer Hyperreaktivität, Bronchospasmus, Bronchokonstriktion, chronischer venöser Insuffizienz, Migräne, chronischen Husten oder zur Bronchospasmolyse oder Unterdrückung von chronischen Schmerzen, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren bei den genannten Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen, vorgenommen wird.

Auch die Verwendung eines oder mehrerer Stoffe gemäß Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere im Zusammenhang mit einer oder mehreren medizinischer Indikationen bei Asthma bronchiale, bronchialer Hyperreaktivität, Bronchospasmen, Bronchokonstriktion, chronischen venösen Insuffizienzen, Migräne, chronischem Husten, zur Bronchospasmolyse oder Unterdrückung chronischer Schmerzen, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren, bei diesen Indikationen zweckmäßigen Arzneistoffen bzw. die Verwendung der Stoffe gemäß Formel (I) in einem entsprechenden Diagnostizierverfahren stellt eine erfindungsgemäße Ausgestaltung dar.

Ebenso gehört zum erfindungsgemäßen Schutzzumfang ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an einer oder mehrerer Verbindungen gemäß Formel (I), das in dem Verarbeiten dieser Wirkstoffe zusammen mit jeweils geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen zur fertigen Arzneiform besteht.

Je nach in Betracht kommender medizinischer Indikation wird die jeweils zweckmäßige Arzneiform je nach therapeutischer Applikation ausgewählt. So werden für eine Langzeitbehandlung, z. B. von Asthma bronchiale oder venöser Insuffizienz, vor allem transdermale Systeme oder feste peroral verabreichbare Arzneitherapeutika, wie Tabletten oder Kapseln, insbesondere Retardformen verabreicht werden. Zur Kupierung akuter Anfälle bieten sich Inhalationstherapeutika oder Injectabilia an.

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand ist die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) zur therapeutischen Behandlung, insbesondere im Zusammenhang mit den vorstehend bezeichneten medizinischen Indikationen.

Ferner besteht eine erfindungsgemäße Ausgestaltung in der Schaffung von Arzneimitteln, deren Herstellung im folgenden näher anhand von Beispielen erläutert wird.

Herstellungsbeispiele für Arzneimittel

1. Feste, peroral verabreichbare Arzneimittel

a) Tabletten

Erfindungsgemäßer Wirkstoff	12 000 g	
Lactose	5 200 g	
Stärke, löslich	1 800 g	
Hydroxypropylmethylcellulose	900 g	
Magnesiumstearat	100 g	

Die obenstehenden Bestandteile werden miteinander vermischt und in konventioneller Weise kompaktiert,

wobei ein Tablettengewicht von 180 mg eingestellt wird. Jede Tablette enthält 100 mg Wirkstoff. Gewünschtenfalls werden die so erhaltenen Tabletten drapiert, mit einem Filmüberzug versehen bzw. enterisch gecoatet.

b) Drageekerne

5	Erfindungsgemäßer Wirkstoff	10 000 g
	flammendisperses Siliziumdioxid	500 g
	Maisstärke	2 250 g
	Stearinsäure	350 g
10	Ethanol	3,0 l
	Gelatine	900 g
	gereinigtes Wasser	10,0 l
	Talkum	300 g
15	Magnesiumstearat	180 g

Aus diesen Bestandteilen wird ein Granulat hergestellt, das zu den gewünschten Drageekernen verpreßt wird. Jeder Kern enthält 50 mg Wirkstoff. Die Kerne lassen sich in herkömmlicher Weise zu Dragees verarbeiten. Gewünschtenfalls kann auch ein magensaftresistenter oder retardierender Filmüberzug in bekannter Weise aufgebracht werden.

c) Trinksuspension in Ampullen

	Erfindungsgemäße Verbindung	0,050 g
25	Glycerin	0,500 g
	Sorbit, 70%ige Lösung	0,500 g
	Natriumsaccharinat	0,010 g
	Methyl-p-hydroxybenzoat	0,040 g
30	Aromatisierungsmittel, q. s.	
	steriles Wasser, q.s. ad	5 ml

Die vorstehend genannten Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Suspension vermischt und in geeignete Trinkampullen von 5 ml Inhalt abgefüllt.

d) schwerlösliche Sublingualtablette

	Erfindungsgemäße Verbindung	0,030 g
	Milchzucker	0,100 g
40	Stearinsäure	0,004 g
	Talkum purum	0,015 g
	Süßungsmittel, q.s.	
	Aromatisierungsmittel, q.s.	
45	Reisstärke, q.s. ad	0,500 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen unter hohem Druck zu Sublingualtabletten, günstigerweise in Oblongform, kompaktiert.

e) Weichgelatine kapsel

	Erfindungsgemäße Verbindung	0,050 g
	Fettsäureglyceridgemisch (Miglyole®), q.s. ad	0,500 g

Der Wirkstoff wird zusammen mit dem flüssigen Trägergemisch angeteigt und zusammen mit weiteren für die Verkapselung geeigneten Hilfsstoffen vermischt und in elastische Weichgelatine kapseln abgefüllt, die versiegelt werden.

f) Hartgelatine kapsel

	Erfindungsgemäßer Wirkstoff	0,100 g
	Magnesiumstearat	0,030 g
	flammendisperses Siliziumdioxid	0,030 g
65	Milchzucker, q.s. ad	0,3 ml

Der Wirkstoff wird zusammen mit den Hilfsstoffen innig vermengt und mit der entsprechenden Dosierungsge-

naugigkeit in die Unterteile von Hartgelatinekapselformen abgefüllt, welche maschinell mit den jeweiligen Oberteilen verschlossen werden.

2. Topisch verabreichbare Arzneiformen

Hydrophile Salbe

Erfindungsgemäße Verbindung	0,500 g	
Eucerinum® anhydricum	60,000 g	
mikrokristallines Wachs	15,000 g	10
Vaselineöl, q.s. ad	100,000 g	-

Die vorstehend genannten Hilfsstoffe werden geschmolzen und zusammen mit dem Wirkstoff zu einer Salbe in herkömmlicher Weise verarbeitet.

3. Inhalationstherapeutika

Weiterer Gegenstand ist eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie einen erfindungsgemäßen Wirkstoff als Base oder ein physiologisch annehmbares Salz davon zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnern enthält.

In diesem Zusammenhang besonders geeignete physiologisch annehmbare Salze der Wirkstoffe gemäß Formel (I) sind zum Teil bereits in der Synthesebeschreibung erwähnte von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitete Säureadditionssalze, wie z. B. insbesondere Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleat, Tartrat, Citrat, Benzoat, 4-Methoxybenzoat, 2- oder 4-Hydroxybenzoat, 4-Chlorbenzoat, p-Toluolsulphonat, Methanosulphonat, Ascorbat, Salicylat, Acetat, Format, Succinat, Lactat, Glutarat, Gluconat oder das Tricarballylat.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen mittels Inhalation erfolgt erfindungsgemäß auf konventionellen, für derartige Verabreichungen üblichen Wegen, z. B. in Form eines handelsüblichen Dosieraerosols oder in Kombination mit einem Spacer. Beim Dosieraerosol wird ein Dosierventil mitgeliefert, mit dessen Hilfe eine dosierte Menge der Zusammensetzung verabreicht wird. Zum Versprühen vorgesehene Zusammensetzungen können beispielsweise als wäßrige Lösungen oder Suspensionen formuliert und mittels eines Zerstäubers verabreicht werden. Aerosol-Sprühformulierungen, bei denen die Wirkstoffe entweder mit einem oder zwei Stabilisatoren in einem Treibmittel als Träger und/oder Verdünnungsmittel suspensiert werden; z. B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227 können ebenfalls verwendet werden, wobei jedoch aus ökologischen Gründen nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treibmittel, wie Propan, Butan oder Dimethylether, bevorzugt sein können. Dabei können auch treibgasfreie manuelle Pumpsysteme oder, wie untenstehend beschrieben, Trockenpulversysteme zum Einsatz gelangen.

Zweckmäßigerweise können die Treibgas-aerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z. B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantriöleat, Lecithine oder Ölsäure.

Zur Verabreichung mittels Inhalation bzw. Insufflation können die Arzneimittel mit einem Gehalt an erfindungsgemäßen Stoffen auch in Form von Trockenpulver-Zusammensetzungen formuliert werden, z. B. als Wirkstoff-Softpellets oder als Wirkstoff-Pulvermischung mit einem geeigneten Trägerstoff, wie z. B. Lactose und/oder Glucose. Die Pulverzusammensetzungen können als Einmaldosis oder als Mehrfachdosis formuliert und verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise mittels eines Dosieraerosols oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung verabreicht, wobei letztere als Trägersubstanz vorzugsweise Glucose und/oder Lactose enthalten. Mit der vorliegenden Erfindung wird deshalb eine Therapiemethode zur Behandlung von Asthma und anderer Atemwegserkrankungen bereitgestellt, die aufgrund der geringen erforderlichen effektiven Dosis ein einfaches Behandlungsverfahren darstellt, das insbesondere im akuten Fall, also während eines asthmatischen Anfalles, vom Patienten selbst leicht und sicher angewendet werden kann. Darüber hinaus lassen sich aufgrund der Anwendung als Aerosol insbesondere bei empfindlichen Personen eventuelle systemische Nebenwirkungen weitgehend vermeiden.

Als Applikatoren zur Inhalation der die erfindungsgemäßen Stoffe enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich im allgemeinen alle Applikatoren, die sich für Dosieraerosole oder eine Trockenpulver-Dosierformulierung eignen, wie z. B. für den Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum übliche Applikatoren, oder auch unter einem Treibgas zur Abgabe eines Sprays (als Dosieraerosol oder Trockenpulver-Dosierformulierung) stehende Geräte, wie sie ebenfalls für Inhalationen im Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum Verwendung finden.

Eine weitere Ausführungsform kann auch darin bestehen, daß man eine wäßrige Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die gegebenenfalls noch weitere Wirkstoffe und/oder Additive enthält, mittels eines Ultraschallverneblers appliziert.

a) Dosieraerosol

	Soll pro Hub	Pro Aerosol Gew.-%
erfindungsgemäße		
Verbindung	0,500 mg	0,66
Stabilisator	0,075 mg	0,10
HFC 134a	75,500 mg	99,24

b) Dosieraerosol

	Soll pro Hub	Pro Aerosol Gew.-%
erfindungsgemäße		
Verbindung	0,250 mg	0,32
Stabilisator	0,038 mg	0,05
HFC 227	79,180 mg	99,63

In den Beispielen a) und b) wird mikronisierter erfindungsgemäßer Wirkstoff nach vorheriger Dispersion in einer geringen Menge Stabilisator in ein Suspensionsgefäß gegeben, in dem sich die Bulkmenge der Treibgaslösung befindet. Die entsprechende Suspension wird mittels eines geeigneten Rührsystems (z. B. Hochleistungsmischer oder Ultraschall-Mischer) so lange dispergiert, bis eine ultrafeine Dispersion entsteht. Die Suspension wird dann kontinuierlich in einer für kalte Treibmittel- oder Druckfüllungen geeignete Abfüllvorrichtung in Fluß gehalten. Alternativ kann die Suspension auch in einer geeigneten gekühlten Stabilisatorlösung in HFC 134a/227 hergestellt werden.

Die Beispiele c) bis d) beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosier-Trockenpulverformulierungen.

c) Dosier-Trockenpulverformulierung

	mg/Dosis
erfindungsgemäßer Wirkstoff	0,500 mg

d) Trockenpulver-Dosierformulierung

	mg/Dosis
erfindungsgemäßer Wirkstoff	0,500 mg
Lactose Ph.Eur.	
bis zu	2,5 mg oder
bis zu	5,0 mg

e) Trockenpulver-Dosierformulierung

	mg/Dosis	
erfindungsgemäßer Wirkstoff	0,250 mg	5
Lactose Ph.Eur.		
bis zu	2,5 mg oder	
bis zu	5,0 mg	

Im Beispiel c) wird der Wirkstoff nach Mikronisierung unter Zugabe von Wasserdampf als Pellets mit einem NMAD zwischen 0,1 und 0,3 mm Durchmesser formuliert und über einen Mehrdosen-Pulver-Applikator zur Anwendung gebracht.

In den Beispielen d) und e) wird der Wirkstoff mikronisiert und Bulkmaterial mit der Lactose in den angegebenen Mengen vermischt und anschließend in einen Mehrdosen-Pulverinhalator gefüllt.

4. Injektionstherapeutika

a) parenterale Lösung

erfindungsgemäße Verbindung	5,000 g	20
Natriumhydrogenphosphat	5,000 g	
Natriumtartrat	12,000 g	
Natriumsaccharinat	0,900 g	
Benzylalkohol	7,500 g	25
Wasser für Injektionszwecke ad	1000,000 ml	

Die Lösung wird nach dem üblichen Verfahren hergestellt, sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

b) Parenterale Dispersion

erfindungsgemäße Verbindung	10,000 g	
Sojalecithin	20,000 g	35
gesättigte Triglyceride	100,000 g	
Natriumhydroxid	7,650 g	
Wasser für Injektionszwecke ad	1000,000 ml	

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in den gesättigten Triglyceriden dispergiert. Dann wird unter Rühren das Sojalecithin hinzugefügt und im Anschluß daran die wäßrige Lösung von Natriumhydroxid mit anschließender Homogenisierung dazugegeben. Die Dispersion wird sterilisiert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält 50 mg der erfindungsgemäßen Verbindung.

Bei Bedarf lassen sich anstelle von Ampullen mit Injektionslösung auch Infusionslösungen mit einem Gehalt an einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen in üblicher Weise unter Zusatz von Puffersubstanzen zur Einstellung des physiologischen pH-Wertes bzw. der Isotonie und gegebenenfalls weiteren erforderlichen Nährstoffen, Vitaminen, Aminosäuren, Stabilisatoren und anderen notwendigen Hilfsstoffen, eventuell in Kombination mit weiteren für die genannten Indikationen geeigneten Arzneistoffen bereitstellen.

In sämtlichen vorstehend aufgeführten Beispielen können der Wirkstoff oder die Arzneistoffe in Form der jeweils geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Salze bzw. Säureadditionssalze vorliegen, soweit je nach Fall nicht die Base bevorzugt wird.

Die vorstehend beschriebenen Beispiele lassen sich im Rahmen des fachmännischen Könnens je nach Bedarf ohne Einschränkung des beanspruchten Schutzzumfanges abwandeln.

Im folgenden sind die im Zusammenhang mit den aufgefundenen neuen Indikationen erhaltenen pharmakologischen Testergebnisse auf Basis der speziell strukturierten neuen Stoffe im Vergleich zu anerkannten Wirkstoffen des Standes der Technik wiedergegeben. Im Anschluß daran werden die Vergleichsversuchsergebnisse diskutiert.

In den genannten Beispielen kann der Wirkstoff auch in Form der jeweils geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Salze bzw. Säureadditionssalze vorliegen. Die vorstehend beschriebenen Beispiele lassen sich im Rahmen des fachmännischen Könnens je nach Bedarf ohne Beschränkung des beanspruchten Schutzzumfanges abwandeln.

Pharmakologisch-Experimenteller Teil

Pharmakologische Befunde

Untersuchungen zu den Besonderheiten des Wirkspektrums der neuen Stoffe für die Indikation Asthma

bronchiale

In den Abb. 1 bis 8 sind die folgenden Untersuchungen mit Testergebnissen dargestellt:

- 5 **Abb. 1:** Schematische Darstellung des Versuchsprotokolls zur bronchospasmolytischen Wirkung am isolierten, mit Bariumchlorid kontrahierten Trachealringpräparat des Meerschweinchens

Männliche und weibliche Meerschweinchen wurden durch ip. Applikation von 1,2 mg/kg Urethan narkotisiert. Anschließend wurde die Trachea herauspräpariert und in eine Krebs-Henseleit-Lösung verbracht und isolierte Trachealringe herausgeschnitten. Die Ringpräparate wurden an der Knorpelringseite durchtrennt und ins Organbad mit gleicher Nährlösung ($37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ und mit Carbogen = 95% O_2 + 5% CO_2 , begast) und unter entsprechender Vorlast mit dem isometrischen Druckaufnehmer eingespannt. Die Aufzeichnung der Muskeltonusänderungen erfolgte über einen Mehrkanalschreiber. Die Auswertung wurde im On-line-Verfahren über eine ACAD-Software per Computer durchgeführt.

- 15 **Abb. 2:** Schematische Darstellung des Versuchsprotokolls zur Relaxation des Spontanonus am isolierten Trachealringpräparat des Meerschweinchens

Männliche und weibliche Meerschweinchen wurden durch ip. Applikation von 1,2 mg/kg Urethan narkotisiert. Anschließend wurde die Trachea herauspräpariert und in eine Krebs-Henseleit-Lösung verbracht und isolierte Trachealringe herausgeschnitten. Die Ringpräparate wurden an der Knorpelringseite durchtrennt und ins Organbad mit gleicher Nährlösung ($37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ und mit Carbogen = 95% O_2 + 5% CO_2 , begast) und unter entsprechender Vorlast mit dem isometrischen Druckaufnehmer eingespannt. Die Aufzeichnung der Muskeltonusänderungen erfolgte über einen Mehrkanalschreiber. Die Auswertung wurde im On-line-Verfahren über eine ACAD-Software per Computer durchgeführt.

- Abb. 3:** Schematische Darstellung der Versuchsmethodik zur Erzeugung und Messung der PAF-induzierten Bronchokonstriktion

30 Männliche und weibliche Meerschweinchen wurden durch ip. Applikation von 1,2 mg/kg Urethan narkotisiert. Anschließend wurden die Tiere über eine Trachealkanüle mittels einer Atempumpe volumenkonstant beatmet. Zur Unterdrückung der Spontanatmung wurden die N.vagi durchtrennt. Für die Applikation der Agonisten bzw. der Testsubstanz wurde die V.jugularis kanüliert. In Anlehnung an die Methode von Konzett-Rössler wurden die Änderungen des pulmonalen Beatmungsdruckes als Ausdruck der Veränderung der Atemwegsdurchmesser, über einen Druckaufnehmer im Nebenschluß der Trachealkanüle gemessen.

- Abb. 4:** Schematische Darstellung der Versuchsmethodik zur Erzeugung und Messung der bronchialen Hyperreaktivität am narkotisierten Meerschweinchen

40 Männliche und weibliche Meerschweinchen wurden durch ip. Applikation von 1,2 mg/kg Urethan narkotisiert. Anschließend wurden die Tiere über eine Trachealkanüle mittels einer Atempumpe volumenkonstant beatmet. Zur Unterdrückung der Spontanatmung wurden die N.vagi durchtrennt. Für die Applikation der Agonisten bzw. der Testsubstanz wurde die V.jugularis kanüliert. In Anlehnung an die Methode von Konzett-Rössler wurden die Änderungen des pulmonalen Beatmungsdruckes als Ausdruck der Veränderung der Atemwegsdurchmesser, über einen Druckaufnehmer im Nebenschluß der Trachealkanüle gemessen.

- Abb. 5:** Darstellung des Eiweißaustritts aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität mittels Evans Blau

50 Intravenöse Injektion von Evans Blau am Ende der Infusion von Mediator/Testsubstanz (siehe Abb. 4); 5 min danach Perfusion des Blutkreislaufes zur Entfernung des intravasalen Evans Blau; dann Präparation der Trachea und der Bronchien, schließlich Extraktion von Evans Blau auf dem Gewebe mittels Formamid und photometrische Messung der Farbstoffkonzentration.

- Abb. 6:** Hemmung der durch gesteigerte Gefäßpermeabilität verursachte Extravasation von Bluteiweiß durch Substanz Nr. 117

Dargestellt sind Mittelwerte ($N = 8-10$) der prozentualen Hemmung der Extravasation von Evans Blau in den Atemwegen des Meerschweinchens als Ausdruck der durch gesteigerte Gefäßpermeabilität verursachten Extravasation von Bluteiweiß.

- 60 **Abb. 7:** Schematische Darstellung der Versuchsmethodik zur Erzeugung und Messung des Bronchospasmus induziert durch Mediatorfreisetzung mittels C48/80 oder HIG

65 Männliche und weibliche Meerschweinchen wurden durch ip. Applikation von 1,2 mg/kg Urethan narkotisiert. Anschließend wurden die Tiere über eine Trachealkanüle mittels einer Atempumpe volumenkonstant beatmet. Zur Unterdrückung der Spontanatmung wurden die N.vagi durchtrennt. Für die Applikation der Agonisten bzw. der Testsubstanz wurde die V.jugularis kanüliert. In Anlehnung an die Methode von Konzett-Rössler wurden die Änderungen des pulmonalen Beatmungsdruckes als Ausdruck der Veränderung der Atemwegsdurchmesser, über einen Druckaufnehmer im Nebenschluß der Trachealkanüle gemessen.

wegsdurchmesser, über einen Druckaufnehmer im Nebenschluß der Trachealkanüle gemessen.

Abb. 8: Elektrische Feldstimulation an isolierten Trachealringen des Meerschweinchens

Die elektrische Feldstimulation (EFS) wurde an isolierten Trachealringen des Meerschweinchens bei 40 Volt, 0,5 msec Impulsdauer und einer Frequenz von 10 Hz 20 Sekunden lang durchgeführt. Diese elektrische Feldstimulation in vitro an Trachealringpräparaten des Meerschweinchens führt zu einer schnellen und vorübergehenden cholinergen Kontraktion (welche mit Atropin blockierbar ist), einer anschließenden, länger anhaltenden nichtadrenergen und nichtcholinergen Kontraktion (e-NANC), welche durch Vorbehandlung mit Capsaicin (welches die intrazellulären Peptidspeicher leert) aufgehoben werden kann. Vor der elektrischen Reizung wurden die Trachealringpräparate mit Indomethacin (3×10^{-6} mol/l) vorbehandelt, um eine Spontanentwicklung durch Freisetzung von Prostanoiden zu vermeiden. Ebenso erfolgte auch eine Vorbehandlung mit Propranolol (1×10^{-6} mol/l), um adrenerge Effekte auszuschließen. Thiorphan (1×10^{-5} mol/l) wurde ins Organbad zugegeben, um einen schnellen Abbau der freigesetzten Peptide zu vermeiden, welche für die e-NANC-Kontraktion der Trachealmuskeln verantwortlich sind.

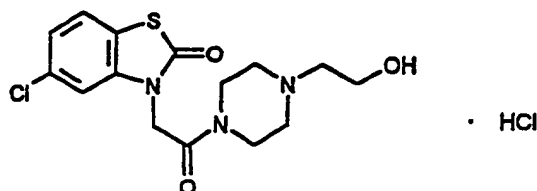
Erläuterung der Tabellen

Die in den folgenden Tabellen I bis V angegebenen Werte für die Vergleichsverbindungen beziehen sich auf die folgenden Referenzsubstanzen mit den Nummern 519, 520, 521 und 522, wobei das Theophyllin mit der Nr. 521 und das Nedocromil mit der Nr. 522 klassische Antiasthmatika darstellen; das Tiaramide hat zwar als Thiazolderivat im Vergleich zu den erfindungsgemäßen Stoffen eine ähnliche Struktur (vergleiche DE-B-17 70 571), die Substanz Nr. 520 jedoch stellt in Form eines Thiazols mit einem Dimethylaminosubstituenten an dem über den Alkylrest verbrückten angehängten Stickstoffheterocyclus die strukturähnlichste Verbindung dar. Diese ist vom Umfang der erfindungsgemäßen Stoffe nicht umfaßt.

Tiaramide

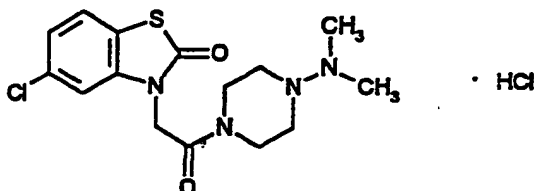
Substanz 519

DE-B-1770571



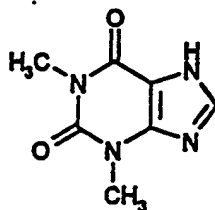
Substanz 520

EP-A-232 740



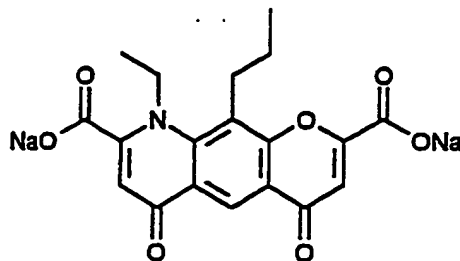
Theophyllin

Substanz 521



Nedocromil

Substanz 522



1. Direkte bronchospasmolytische Wirkung in vitro an Trachealringpräparaten von Meerschweinchen

Eines der schwerwiegendsten Krankheitssymptome von Asthma ist die Atemwegsobstruktion. Bei dieser Verengung der Atemwege spielen neben Hypertrophie und Ödem der Bronchialwand sowie ein Überschuß an zähem Mukus und die Konstriktion der hypertrophierten Bronchialmuskulatur die wichtigste Rolle.

Diese Konstriktion der Bronchialmuskulatur läßt sich am Modell der isolierten Trachealringpräparation des

Meerschweinchens in vitro mit Hilfe von spasmogen wirksamen Substanzen erzeugen.

In den Untersuchungen zur Prüfung der direkt spasmolytischen Wirkung unserer Substanzen haben wir Bariumchlorid als Agonisten verwendet, weil es eine lang anhaltende rezeptorunabhängige Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur induziert (Methode siehe Abb. 1).

5 Dieser Test diente in unserem primären Suchsystem als zweitwichtigstes Kriterium neben der PAF-induzierten Bronchokonstriktion, um unwirksame Substanzen auszuscheiden.

Zusätzlich wurde die direkte Spasmolyse am Spontantonus der isolierten Trachealmuskulatur des Meerschweinchens geprüft (Methode siehe Abb. 2). Der Spontantonus, welcher bekannterweise durch endogene Freisetzung von Prostanoiden aufrechterhalten wird, ist ein sensibles Maß für die relaxierende Wirkung auf die
10 glatte Bronchialmuskulatur. In diesem wie in dem Bariumchlorid-Test zeigen unsere Substanzen höhere Wirksamkeit als die Vergleichssubstanzen (Ergebnisse siehe Tab. I).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle I

Direkte bronchospasmolytische Wirkung in vitro an Trachealringpräparaten vom Meerschweinchen

Testsubstanz Bezeichnung bzw. Nr.	EC ₅₀ mol/l	
	Hemmung des Bariumchlorid-Spasmus (3x10 ⁻⁴ mol/l)	Hemmung des Spontanonus
519 (Tiaramide/Vergleich)	15.0 x10 ⁻⁶	3.2 x10 ⁻⁶
520 (Vergleich)	27.0 x10 ⁻⁶	-
521 (Theophyllin/Vergleich)	470 x10 ⁻⁶	-
11	7.6 x10 ⁻⁶	-
19	7.1 x10 ⁻⁶	-
22	5.6 x10 ⁻⁶	-
23	7.6x10 ⁻⁶	-
50	4.7 x10 ⁻⁶	1.6 x10 ⁻⁶
51	4 x10 ⁻⁶	3.7 x10 ⁻⁶
59	5.1 x10 ⁻⁶	-
60	5.9 x10 ⁻⁶	-
65	3.6 x10 ⁻⁶	1 x10 ⁻⁶
66	7.2 x10 ⁻⁶	-
79	3.4 x10 ⁻⁶	0.8 x10 ⁻⁶
80	4.4 x10 ⁻⁶	-
90	3.4 x10 ⁻⁶	-
91	5.3 x10 ⁻⁶	-

	117	4.1×10^{-6}	1.3×10^{-6}
5	118	3.2×10^{-6}	3.1×10^{-6}
	147	2.9×10^{-6}	-
10	148	5×10^{-6}	-
	160	3.9×10^{-6}	1.6×10^{-6}
15	161	3.3×10^{-6}	1.9×10^{-6}
	173	5.6×10^{-6}	-
20	174	6.8×10^{-6}	-
	192	5.1×10^{-6}	-
25	205	5×10^{-6}	2.2×10^{-6}
	206	6.8×10^{-6}	-
30	215	7.5×10^{-6}	-
	220	4.8×10^{-6}	-
35	224	6×10^{-6}	-
	225	6.5×10^{-6}	-
40	241	7.6×10^{-6}	-
	245	3.6×10^{-6}	-
45	246	4.6×10^{-6}	-
	324	3.2×10^{-6}	-
50	325	6.9×10^{-6}	-
55	346	6.9×10^{-6}	-

2. Hemmung der PAF-induzierten Bronchokonstriktion

Einer der wichtigsten Mediatoren, die im Asthma eine Rolle spielen, ist der plättchenaktivierende Faktor (PAF). Er hat potente biologische Effekte auf die verschiedensten Gewebe und Entzündungszellen und wurde in zum Teil hohen Konzentrationen im Bronchoalveolarraum von Asthmatikern nachgewiesen. Er wird aus Membranphospholipiden unter Wirkung der Phospholipase A₂ und einer Acetyltransferase in Eosinophilen, Neutrophilen, Makrophagen, Thrombozyten und Mastzellen gebildet.

Dieser Mediator hat eine potente chemotaktische Wirkung auf Eosinophile und aktiviert deren Funktionen. Er bedingt eine Permeabilitätssteigerung und Ödembildung in den Atemwegen und führt schließlich zur Entwick-

lung einer bronchialen Hyperreaktivität. PAF hat jedoch keine direkte Wirkung auf die Bronchialmuskulatur, sondern führt durch eine komplexe Freisetzung zahlreicher Mediatoren zum Bronchospasmus und anderen asthmarelevanten Symptomen.

Die hemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde gegenüber der PAF-induzierten Bronchokonstriktion (Methode siehe Abb. 3) als Maß der Beeinflussung eines wesentlichen Teilgeschehens des Asthma bronchiale (Ergebnisse Tab. II) benutzt. 5

Dieses Testsystem wurde wegen seiner Einfachheit und Relevanz als primäres Suchsystem verwendet, um wirksame von unwirksamen Substanzen zu unterscheiden.

Zur Beurteilung der Dosis-Wirksamkeitsbeziehungen vgl. die Schlußbemerkung im letzten Absatz der folgenden Versuchsbeschreibung zu Tab. III. 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle II

Hemmung der PAF-induzierten Bronchokonstriktion in %

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Test Substanz	Dosis mg/kg i.v.	PAF (80-100 ng/kg i.v.) induzierter Bronchospasmus
519 (Tiaramide/Vergl.)	3	51.8
520 (Vergleich)	3	21.15
38	3	76.5
40	3	78.1
45	3	73.4
46	3	80.0
50	3	81.2
51	3	81.1
59	3	87.2
60	3	86.4
65	3	79.4
66	3	84.3
117	3	93.1
118	3	90.7
134	3	81.1
147	3	78.7
148	3	82.9
160	3	81.7
161	3	82.5
205	3	82.9
206	3	82.6
307	3	89.5
308	3	81.4
360	3	88.9
361	3	76.9

3. Hemmung der bronchialen Hyperreaktivität

65

Eine als wichtig erkannte Eigenschaft des Bronchialsystems des Asthma-kranken ist die überschießende Reaktivität auf Reize, die für den Gesunden bedeutungslos sind.

Dieser Zustand der Hyperreaktivität läßt sich im Experiment durch Applikation von natürlichen Entzündungs-

dungsmediatoren erzeugen, die beim Asthma eine Rolle spielen.

Es wurden dazu Infusionen über 1 Stunde am narkotisierten Meerschweinchen von PAF, Substanz P oder Bradykinin verwendet. Der hyperreaktive Zustand wurde mittels einer unterschwelligen Dosis von Methacholin geprüft, der anhand der Änderungen des pulmonalen Beatmungsdruckes (Methode siehe Abb. 4) gemessen wurde.

Eine Besonderheit der neu synthetisierten Substanzen ist die Fähigkeit, die so erzeugte Hyperreaktivität in sehr hohem Maße zu unterdrücken (Ergebnisse siehe Tab. III). Dabei ist beim Vergleich der Testsubstanzen mit den Standardsubstanzen zu beachten, daß sich die maximal erzielbare Wirkung in Abhängigkeit von der Dosis asymptotisch dem Wert 100 nähert, so daß z. B. eine Zunahme der Hemmung von 50% auf 75% nicht linear einer Steigerung der Wirksamkeit um den Faktor 1,5 entspricht. Die Steigerung der Wirksamkeit läßt sich daher exakter an dem Vergleich der Dosen ablesen, die zur Erzeugung eines ähnlichen Effektivitätsniveaus notwendig sind (siehe Tab. IIIa). Dieser Sachverhalt gilt analog auch für die Tabellen II, IV und V.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle III

Hemmung der bronchialen Hyperreaktivität in %

Test Substanz	Dosis mg/kg i.v.	PAF-induzierte Hyperreaktivität 600 ng/kg/h i.v.	Substanz-P induzierte Hyperreaktivität 40 µg/kg/h i.v.	Bradykinin induzierte Hyperreaktivität 40 µg/kg/h i.v.
519 (Tiaramide/ Vergleich)	6	51.7	25.7	77.8
520 (Vergleich)	6	0.0	-	30.5
521 (Theophyllin/ Vergleich)	8.2	-	55.6	68.0
522 (Nedocromil/ Vergleich)	6	48.2	22.9	36.4
51	6	74.6	65.0	67.3
160	6	76.8	45.6	67.3
50	6	74.9	59.2	68.9
205	6	88.0	90.0	87.4
161	6	77.8	54.8	85.5
117	6	88.3	76.2	90.5
65	2	71.6	93.4	70.9
79	6	94.5	80.9	60.6

Tabelle IIIa

Hemmung der bronchialen Hyperreaktivität in %

Testsubstanz	Dosis mg/kg i.v.	Bradykinin induzierte Hyperreaktivität 40 µg/kg /h
519 (Tiaramide/Vergleich)	6	77.8
520 (Vergleich)	6	30.5
521 (Theophyllin/Vergleich)	8.2	68.0
522 (Nedocromil/Vergleich)	6	36.4
117	6	90.5
117	3	77.2
117	1.5	26.9

4. Hemmung der Extravasation von Bluteiweiß

Pathologische und histologische Untersuchungen sowie die Analyse von Sputum und Bronchialflüssigkeit haben gezeigt, daß der Eiweißaustritt aus den Blutgefäßen der Lunge aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität ein wichtiges Charakteristikum der Asthma bronchiale sind.

Entsprechende Mediatoren, die den Eiweißaustritt aufgrund erhöhter Gefäßpermeabilität induzieren können, werden im Blut und in den Atemwegen von Asthmapatienten generiert.

Die austretenden Plasmaeiweiße werden für die vermehrte Schleimbildung und dessen hohe Viskosität, sowie für die Epithelablösung, Verdickung der Basalmembran und Hypertrophie der glatten Muskulatur in den Bronchien und Bronchiolen von Asthmatikern verantwortlich gemacht.

Im Tierexperiment am narkotisierten Meerschweinchen läßt sich eine erhöhte Gefäßpermeabilität und damit ein Eiweißaustritt durch Infusion der asthmarelevanten Mediatoren PAF, Substanz P und Bradykinin auslösen.

Dieser Eiweißaustritt läßt sich mit der Evans-Blau-Technik quantifizieren. Synthetische Diazo-Farbstoffe wie Evans-Blau binden spontan und quantitativ an Plasmaproteine, wodurch deren Austritt ins Gewebe nachgewiesen werden kann (Methode siehe Abb. 4 und Abb. 5).

Die Behandlung der Versuchstiere mit den erfindungsgemäßen Stoffen, wie z. B. der Verbindung Nr. 117, führt zu einer 53–75%igen Hemmung des Eiweißaustritts, wie aus der Abb. 6 zu ersehen ist.

5. Hemmung des durch Mediatorfreisetzung aus immunkompetenten Zellen induzierten Bronchospasmus

Die Freisetzung von Mediatoren ist ein weiterer wichtiger Prozeß im asthmatischen Geschehen. Dabei setzen gewebsständige (Mastzellen) und ortsfremde Zellen (Lymphozyten, eosinophile und basophile Granulozyten, Thrombozyten) Entzündungsmediatoren wie Histamin, Prostaglandine, Leukotriene, plättchenaktivierenden Faktor, Zytokine, basische Proteine etc. frei. Diese führen neben einer weiteren Zellaktivierung, Epithelzerstörung, Exsudation/Ödem auch zu einer akuten Bronchokonstriktion. Die Beeinflussung letzterer wurden in den beiden folgenden experimentellen Mediator-Freisetzungs-Modellen getestet. Dabei wurde in einem Modell der

spezifische Histaminliberator C_{48/80} injiziert, während im anderen Modell hitzeaggregiertes, humanes Immunglobulin G intravenös verabreicht wurde, welches via Komplementproteine C_{3a} und C_{5a} eine Reihe spasmogener Entzündungsmediatoren aus immunkompetenten Zellen unter Auslösung eines Bronchospasmus freisetzt (Methode siehe Abb. 7).

5 Eine auf diese Weise induzierte Bronchokonstriktion kann durch die erfindungsgemäßen Verbindungen schon bei sehr geringer Dosierung weitgehend gehemmt werden (Ergebnisse siehe Tab. IV).

Tabelle IV

10 Hemmung des durch Mediatorfreisetzung induzierten Bronchospasmus in %

15 Test Substanz	Dosis mg/kg i.v.	C48/80 5.6mg/kg i.v. induzierter Bronchospasmus	HlgG 32 mg/kg i.v. induzierter Bronchospasmus
20 519 (Tiaramide/Vergl.)	2	34.6	48.0
25 520 (Vergleich)	1	16.4	0.0
30 521 (Theophyllin/Vergl.)	8.2	39.0	52.3
35 51	2	60.8	39.2
160	2	73.8	59.2
40 50	2	73.3	43.7
205	2	62.8	62.8
45 161	2	35.1	36.6
50 117	2	57.7	57.6
65 65	2	83.9	37.9
55 79	2	70.5	38.1

60 6. Hemmung der durch Freisetzung von Neuropeptiden aus den C-Fasern (eNANC) induzierten Bronchokonstriktion

Arbeiten aus den letzten Jahren haben eine Reihe von Peptiden aus Nervenendigungen (C-Fasern in der Lunge) charakterisiert, die die Funktion des Bronchialsystems, unabhängig vom cholinergen und adrenergen System, modifizieren können.

65 Diese Neuropeptide wie Substanz P, Neurokinin A, Neurokinin B oder das Calcitonin gene-related peptide (CGRP) beeinflussen den Muskeltonus von Bronchien und Lungengefäßen und erhöhen die bronchiale Mukussekretion und erzeugen die sogenannte neurogene Entzündung.

Damit greifen sie gravierend in das asthmatische Geschehen und andere Pathomechanismen ein.

Die elektrische Reizung der C-Fasern der Atemwege wurde dazu benutzt, den natürlichen Freisetzungsvorgang der Neuropeptide auszulösen, wobei das Ausmaß der Freisetzung anhand der resultierenden Kontraktion der Bronchialmuskulatur gemessen wurde. Diese Messungen sind unter den im pharmakologisch-experimentellen Teil eingangs zur Abb. 8 erläuterten experimentellen Voraussetzungen möglich; zur Methode siehe Abb. 8.

Auch in diesem Testsystem zeigen unsere Substanzen eine ausgeprägte Wirkung (Ergebnisse siehe Tab. V).

Tabelle V

Hemmung der e-NANC Bronchokonstriktion in %

Bezeichnung der Testsub- stanz bzw. Nr.	Konzentration der Testsubstanz 3×10^{-7} mol/l
519 (TiaramideVergleich)	40.8
521 (Theophyllin/Vergleich)	32.5
522 (Nedocromil/Vergleich)	52.3
51	37.9
60	39.0
50	69.8
205	59.1
117	68.0
65	59.3
79	63.2

Weitere medizinische Indikationen

Die Untersuchungen anhand der hier beschriebenen Testsysteme (mit Ausnahme der direkten broncholytischen Wirkung) zeigen auch bei anderen Indikationen als Asthma bronchiale eine therapeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die Hemmung der durch eine gesteigerte Gefäßpermeabilität bedingten Extravasation von Bluteiweiß (Test 4), wie sie mit Hilfe von Evans-Blau nachgewiesen wurde, in Kombination mit einer Hemmung der Freisetzung von Mediatoren (Test 5), die die Gefäßpermeabilität in Verbindung mit Entzündungssymptomen steigern, ein ideales, therapeutisch vorteilhaftes Spektrum von Wirkungen zur Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz darstellt.

Aufgrund dieser Versuchsergebnisse stellt die chronische venöse Insuffizienz deshalb einen weiteren Gegenstand der Verwendung erfindungsgemäßer Verbindungen dar.

Die Versuchsergebnisse, die auch eine Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden aus den C-Fasern (e-NANC), siehe Test 6, aufzeigen, schaffen auch die Möglichkeit, die erfindungsgemäßen Arzneistoffe bei den Indikationen Migräne und chronischem Husten sowie gegen die Entstehung des chronischen Schmerzes einzusetzen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

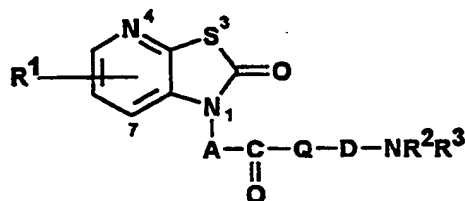
Die Befunde aus den Vergleichsversuchsergebnissen zeigen in völlig unerwarteter Weise eine ausgezeichnete antiasthmatische Wirksamkeit gegenüber klassischen Asthmatherapeutika wie auch gegenüber einer strukturell vergleichbaren Verbindung (Tiramide). Es ist dabei festzuhalten, daß der Einsatz von strukturell nächststehenden Verbindungen aus toxikologischen Erwägungen heraus nicht in Betracht zu ziehen ist. Die Vergleichsverbindung Nr. 520 zeigt zudem als typischer Vertreter der strukturell nächstliegenden Stoffe in verschiedenen Tests eine wesentlich schwächer ausgeprägte Aktivität.

Für den Fachmann ist es auch völlig überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen an den verschiedenen Angriffspunkten des pathologischen Asthmageschehens gleichzeitig eine im Vergleich zu den klassischen Antiasthmatica eine nicht nur wesentlich stärkere Aktivität, sondern vielfach sogar auch eine potenzierte Wirksamkeit entfalten. Darüber hinaus üben die erfindungsgemäßen Stoffe auch eine überraschende Wirkung bei der chronischen venösen Insuffizienz, der Migräne, chronischem Husten und bei der Unterdrückung chronischer Schmerzen aus. Diese weit überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe im Vergleich zu dem bekannten Asthmatherapeutika und den übrigen strukturell verwandten Thiazolverbindungen war der Fachwelt weder durch den strukturellen, aber wirkungsmäßig unterschiedlichen Stand der Technik noch durch eine Gesamtschau der Literatur zu strukturell stark abweichenden klassischen Antiasthmatica nahegelegt.

Patentansprüche

1. 1,2-Dihydro-2-oxothiazolopyridinverbindungen gemäß der Formel (I)

(I)



worin

R¹ Halogen darstellt, und

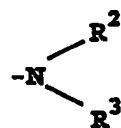
R² und R³ gleich oder verschieden sind, und

R² Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl oder Dialkylaminoalkyl, und

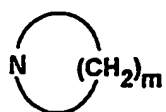
R³ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Acyl oder Alkansulfonyl

bedeuten, oder

R² und R³ zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, wo bei der einen Ring bildende Substituent

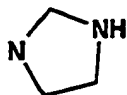


aus den folgenden Heterocyclen ausgewählt ist:



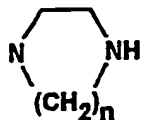
Xa),

5



Xb),

10

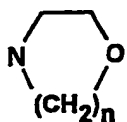


Xc)

15

und

20



Xd),

25

30

wobei diese Ringe gegebenenfalls durch Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxyalkyl, Dialkylaminoalkyl oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe ein- oder zweifach substituiert sind,

A aus gegebenenfalls jeweils durch ein oder mehrere Alkylgruppen substituiertem Alkylen und Alkenylen ausgewählt ist,

35

Q aus den folgenden Heterocyclen ausgewählt ist:

40

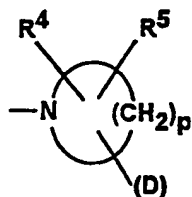
45

50

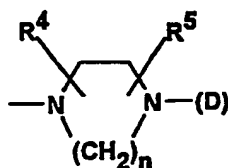
55

60

65

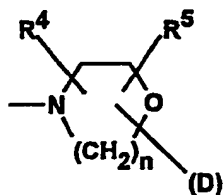


IXa),



IXb)

und



IXc),

wobei der heterocyclische Ring eine Doppelbindung aufweisen kann, und
m eine ganze Zahl von 3 bis 7

n 2 oder 3, und

p eine ganze Zahl von 3 bis 7 bedeuten,

R⁴ Wasserstoff, Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxyl oder Alkoxycarbonyl, sowie

R⁵ Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeuten, wobei

R⁴ und R⁵ gegebenenfalls zusammen unter Bildung eines bicyclischen Ringsystems eine Alkylbrücke, in
bevorzugter Weise eine C₁—C₄-, insbesondere C₁—C₃-Alkylbrücke, ausbilden,

D in dem Falle, daß die Bindung zu Q über ein Kohlenstoffatom erfolgt, eine Einfachbindung,

gegebenenfalls jeweils durch Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes Alkyl, oder

gegebenenfalls jeweils durch Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes Alkenyl, oder
darstellt, wobei die Doppelbindung der Alkenylgruppe auch zum Ring Q erfolgen kann,

ein gegebenenfalls durch Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes Alkynyl, oder

einen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest bedeutet, worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff-
atom, Schwefelatom oder einen NR⁶-Rest isoster ersetzt sein kann, worin

R⁶ unabhängig von R³ aus Wasserstoff und Alkyl ausgewählt ist, oder

D in dem Falle, daß die Bindung zu Q über ein Stickstoffatom erfolgt,

ein gegebenenfalls jeweils durch Alkyl, Hydroxy oder Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes Alkyl,
Alkenyl oder Alkynyl bedeutet,

worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder einen NR⁶-Rest isoster ersetzt
sein kann, sowie deren

Stereoisomere und Salze,

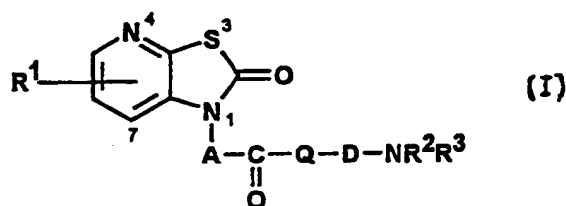
worin bei den vorstehend genannten Substitutionen

die Alkyl- und Alkenyl- sowie Alkynylreste bevorzugt jeweils bis zu 8 bis 12 Kohlenstoffatome
aufweisen, wobei deren mögliche Alkyl- und Alkoxy substituenten jeweils in bevorzugter Weise mindestens
1 bis höchstens 4 bis 8 Kohlenstoffatome aufweisen können,

65 ferner in den Resten R², R³, R⁴ und/oder R⁵ gegebenenfalls in Betracht kommende Alkenyl- und Alkynyl-
reste wie auch die Alkyl-, Cycloalkyl- und Hydroxyalkylreste, die Alkoxyalkyl-, Alkylaminoalkyl- und Amino-
alkylreste oder der Dialkylaminoalkylrest in bevorzugter Weise jeweils bis zu 8 bis 10, in besonders
bevorzugter Weise mindestens 1, 2, 3, 4, 5 und bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen können und sich die

Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Alkylaminoalkyl- und Dialkylaminoalkylresten bevorzugt 2 bis zu 6, 8, 10, 12, 15 oder 18 Kohlenstoffatomen betragen kann, die genannten Acyl- und Alkansulfonylreste in bevorzugter Weise bis zu 8, 10 oder 12, insbesondere mindestens 1, 2, 3 oder 4 und bis zu 5 oder 6 Kohlenstoffatome aufweisen kann, der Alkoxy-carbonylrest bis zu 6, 8 oder 10 Kohlenstoffatome, in bevorzugter Weise jedoch 2, 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatome aufweisen kann, die Reste R⁴ und R⁵ zusammengekommen bei Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems bevorzugt eine C₁-C₄-Alkylenbrücke, besonders bevorzugt eine C₁-C₃-Alkylenbrücke darstellen, die genannten aliphatischen gesättigten und/oder ungesättigten Kohlenwasserstoffreste mit eventuellen funktionellen Gruppen jeweils unabhängig voneinander gerad- oder verzweigt-kettig sein können, und im Falle von 2 oder mehr, vorzugsweise 3 Alkylresten in den genannten Gruppierungen, insbesondere in den Alkylaminoalkyl- oder Dialkylaminoalkylresten, die Alkylreste unabhängig voneinander gleich oder verschieden und ebenfalls jeweils gerad- und/oder verzweigt-kettig sein können, und wobei gilt, daß die Mindestanzahl an Kohlenstoffatomen in den genannten Substituenten je nach den Bindungsverhältnissen im Einzelfall jeweils 1, 2 oder auch 3 Kohlenstoffatome, 2 oder 3 Kohlenstoffatome im Falle der Alkenylgruppierungen und 3 Kohlenstoffatome im Falle von dreifach ungesättigten Alkinylverbindungen, betragen können, wobei dies in gleicher Weise für die cyclischen Kohlenstoffverbindungen gilt, unter denen die Cyclopropylgruppe die geringstmögliche Anzahl von 3 Kohlenstoffatomen aufweist, sowie bevorzugt deren Stereoisomere, wie gegebenenfalls cis/trans-Isomere, endo/exo-Isomere, Enantiomere, Diastereomere als reine Isomere oder in Form ihrer Mischungen sowie deren Säureadditionssalze.

2. Verbindungen gemäß der Formel (I)



worin

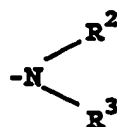
R¹ Halogen bedeutet, wobei

R² und R³ gleich oder verschieden sein können, und

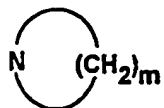
R² C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkoxyalkyl, C₂-C₆-Aminoalkyl, C₃-C₁₀-Alkylaminoalkyl, C₄-C₁₀-Dialkylaminoalkyl und

R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Acyl, C₁-C₆-Alkansulfonyl darstellen,

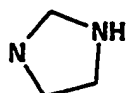
R² und R³ zusammen in dem Rest



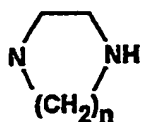
einen heterocyclischen Ring bilden können, wobei dieser Ring in diesem Falle aus den folgenden Heterocyclen ausgewählt ist:



Xa),

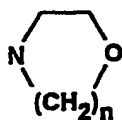


Xb),



Xc)

und

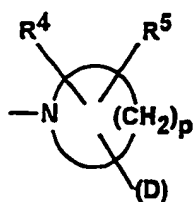


Xd),

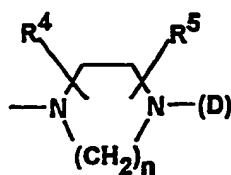
wobei diese Ringe ein- oder zweifach durch C_1-C_4 -Alkyl, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_2-C_6 -Dialkylamino, C_1-C_4 -Hydroxyalkyl, C_3-C_{10} -Dialkylaminoalkyl oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe substituiert sein können,

A aus gegebenenfalls jeweils durch ein oder mehrere C_1-C_3 -Alkylgruppen substituierte C_1-C_6 -Alkylen und C_2-C_6 -Alkenylen ausgewählt ist,

Q aus den folgenden Heterocyclen ausgewählt ist:

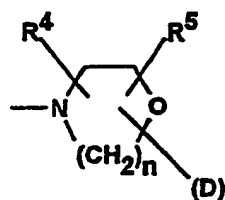


IXa),



IXb)

und



IXc),

wobei der heterocyclische Ring gegebenenfalls mindestens eine Doppelbindung enthalten kann und
m eine ganze Zahl von 3 bis 7
n 2 oder 3, und

p eine ganze Zahl von 3 bis 7 bedeuten,

R⁴ Wasserstoff, C₁–C₆-Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxyl oder C₂–C₃-Alkoxy-carbonyl, sowie

R⁵ Wasserstoff oder einen C₁–C₆-Alkylrest bedeutet,

wobei R⁴ und R⁵ gegebenenfalls zusammen unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems eine
C₁–C₃-Alkylenbrücke bilden,

D in dem Falle, daß die Bindung zu Q über ein Kohlenstoffatom erfolgt, eine Einfachbindung,
gegebenenfalls jeweils durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes
C₁–C₁₀-Alkylen oder C₂–C₁₀-Alkenylen, wobei in letzterem Falle die Doppelbindung auch zum Ring Q
erfolgen kann,

gegebenenfalls durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes
C₃–C₁₀-Alkinylen oder

C₁–C₁₀-Alkylen, C₂–C₁₀-Alkenylen oder C₃–C₁₀-Alkinylen, in denen eine Methylengruppe durch O oder
S oder NR⁶ isoster ersetzt ist, bedeuten, worin

R⁶ unabhängig von R⁵ aus Wasserstoff und C₁–C₆-Alkyl ausgewählt ist, oder

D in dem Falle, daß die Bindung zu Q über ein Stickstoffatom erfolgt,

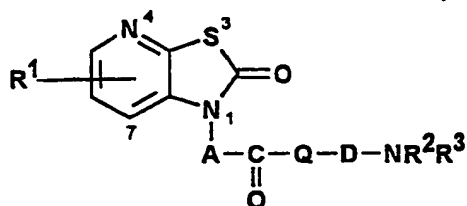
gegebenenfalls jeweils durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy ein- oder zweifach substituiertes
C₂–C₁₀-Alkylen, C₄–C₁₀-Alkenylen oder C₄–C₁₀-Alkinylen, oder

C₂–C₁₀-Alkylen, C₄–C₁₀-Alkenylen, oder C₄–C₁₀-Alkinylen, in denen eine Methylengruppe durch O oder
S oder NR⁶ isoster ersetzt ist,

Stereoisomere und die Säureadditionssalze.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die darin bezeichneten
Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und/oder R⁶ sowie A im Rahmen der in den vorstehenden Ansprüchen
gegebenen Substitutionen gemäß der Formel (I)

(I)



die folgenden Bedeutungen aufweisen, in der

Halogen entweder Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet,

C₁—C₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt sein kann und eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Cyclopropylmethyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert-Pentyl-, Neopentyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclobutylmethyl- oder Hexylgruppe bedeutet,

Alkylen die Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen-, Hexamethylen-, Heptamethylen-, Octamethylen-, Nonamethylen- oder Decamethylengruppe darstellt,

C₃—C₆-Alkenyl geradkettig oder verzweigt sein kann und eine Allyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 2-Pentenyl-, 4-Pentenyl-, 2-Methyl-2-butenyl-, 3-Methyl-2-butenyl-, 2-Hexenyl-, 5-Hexenyl-, 4-Methyl-3-pentenyl- oder 2,2-Dimethyl-3-butenylgruppe darstellt,

Alkenylen eine Ethenylen-, Propenylen-, Butenylen-, Pentenylen-, Hexenylen-, Hexadienylen-, Heptenylen-, Octenylen-, Nonenylen- oder Decenylengruppe bedeutet,

C₃—C₆-Alkynyl geradkettig oder verzweigt sein kann und eine Propargyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, 4-Pentinyl-, 5-Hexinyl- oder 4-Methyl-2-pentinylgruppe bedeutet,

Alkinylen die Propinylen-, Butinylen-, Pentylen-, Hexinylen-, Heptinylen-, Octinylen-, Noninylen- oder Decinylengruppe und

C₃—C₆-Cycloalkyl die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe darstellen, wobei das

C₁—C₆-Hydroxyalkyl eine Hydroxylgruppe in einer der vorstehend genannten C₁—C₆-Alkylgruppen enthält, worunter die Hydroxymethyl- und die Hydroxyethylgruppe bevorzugt sind,

C₁—C₄-Alkoxy neben dem Sauerstoffatom eine der vorstehend genannten C₁—C₄-Alkylgruppen enthält, worunter die Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy- oder tert-Butoxygruppe bevorzugt sind,

C₂—C₆-Alkoxyalkyl eine der vorstehend genannten Alkoxygruppen in einem der vorstehend genannten Alkylgruppen enthält, worunter die Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Methoxypropyl- oder Ethoxyethylgruppe bevorzugt sind,

C₂—C₃-Alkoxy-carbonylgruppen neben der Carbonylgruppe eine der vorstehend erwähnten C₁—C₄-Alkoxygruppen enthalten, worunter die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl- und tert-Butoxycarbonylgruppe bevorzugt sind,

C₂—C₆-Aminoalkyl eine Aminogruppe in einem der vorstehend genannten Alkylreste enthält, worunter die Aminoethyl-, Aminopropyl- oder Aminobutylgruppe bevorzugt sind,

C₃—C₁₀-Alkylaminoalkyl eine der oben genannten C₁—C₄-Alkylgruppen an der Aminogruppe einer der vorstehend genannten C₂—C₆-Aminoalkylgruppen trägt, worunter die Methylaminoethyl-, Methylaminopropyl-, Methylaminobutyl-, Ethylaminoethyl- oder Ethylaminopropylgruppe bevorzugt sind,

C₁—C₄-Alkylamino eine der vorstehend genannten C₁—C₄-Alkylgruppen enthält, worunter die Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Butylamino- und die tert-Butylaminogruppe bevorzugt sind,

C₂—C₆-Dialkylamino am Stickstoffatom zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten C₁—C₄-Alkylgruppen trägt, worunter die Dimethylamino-, Diethylamino-, Dipropylamino-, Diisopropylamino-, Isopropyl-methylamino-, Dibutylamino- und tert-Butyl-methylaminogruppe bevorzugt sind,

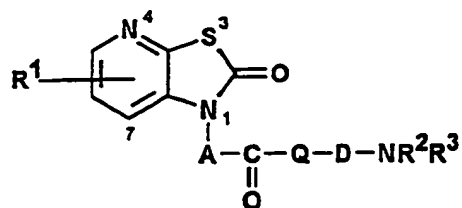
C₃—C₁₀-Dialkylaminoalkyl eine der oben genannten C₂—C₆-Dialkylaminogruppen an einer der vorstehend genannten C₁—C₆-Alkylreste trägt, worunter die Dimethylaminomethyl-, Dimethylaminoethyl-, Dimethylaminopropyl-, Dimethylaminobutyl-, Diethylaminomethyl-, Diethylaminoethyl-, Diethylaminopropyl-, Dipropylaminomethyl-, Dipropylaminoethyl-, tert-Butyl-methylaminomethyl- und die tert-Butyl-methylaminoethylgruppe bevorzugt sind,

C₁—C₆-Acyl den Rest einer aliphatischen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Carbonsäure bedeutet, worunter Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Acryloyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Methacryloyl-, Cyclopropylcarbonyl-, Pentanoyl-, Pivaloyl-, Cyclobutylcarbonyl-, Hexanoyl- und Dimethylacryloylgruppe bevorzugt sind, und

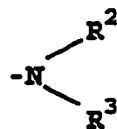
C₁—C₆-Alkansulfonyl vorzugsweise die Methansulfonyl-, Ethansulfonyl-, Propansulfonyl-, Butansulfonyl-, Pentansulfonyl- und Hexansulfonylgruppe darstellt und die Säureadditionssalze in Form der Hydrochloride, Hydrobromide, Hydroiodide, Sulfate und Phosphate sowie der Acetate, Benzoate, Citrate, Fumarate, Gluconate, Malate, Maleate, Methansulfonate, Lactate, Oxalate, Succinate, Tartrate oder Toluolsulfonate vorliegen können.

4. Verbindungen gemäß den vorstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Formel (I)

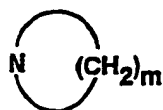
(I)



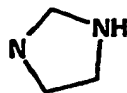
bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

 R^1 bedeutet Halogen in 6-Position, R^2 ist aus C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkynyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_2-C_6 -Alkoxyalkyl oder C_4-C_{10} -Dialkylaminoalkyl und R^3 aus Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkynyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_1-C_6 -Acyl oder C_1-C_6 -Alkansulfonyl ausgewählt, R^2 und R^3 können gleich oder verschieden sein oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden, wobei

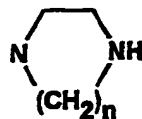
im Falle der Bildung eines heterocyclischen Ringes aus



Xa) ,

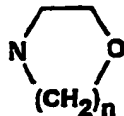


Xb) ,



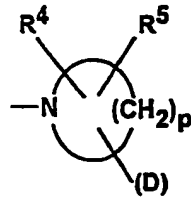
Xc)

und

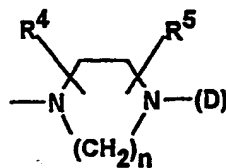


Xd)

ausgewählt ist und diese Ringe durch C_1-C_3 -Alkyl, Hydroxy, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Hydroxyalkyl, C_2-C_6 -Dialkylamino oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe substituiert sein können, A ist aus gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituiertem C_1-C_4 -Alkylen oder C_2-C_4 -Alkenylenund
Q aus

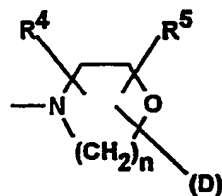


IXa),



IXb)

und



IXc)

ausgewählt, wobei der Ring ggf. eine Doppelbindung enthalten kann,
m eine ganze Zahl von 3 bis 7
n 2 oder 3, und

p eine ganze Zahl von 3 bis 7 bedeutet,

R⁴ stellt Wasserstoff, C₁–C₃-Alkyl, Hydroxymethyl, Carboxyl oder C₂–C₅-Alkoxy-carbonyl dar und

R⁵ ist Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl oder

R⁴ und R⁵ bilden ggf. zusammen eine C₁–C₃-Alkylenbrücke unter Ausbildung eines bicyclischen Ringsystems,

D ist im Falle einer Bindung zu Q über ein Kohlenstoffatom aus einer Einfachbindung, aus C₁–C₈-Alkylen oder C₂–C₈-Alkenylen ausgewählt, wobei die Doppelbindung auch zum Ring Q erfolgen kann, oder ist aus C₄–C₈-Alkinylen ausgewählt,

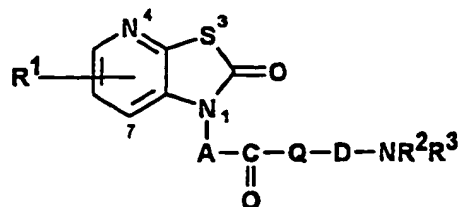
wobei diese Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppen ggf. jeweils durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy substituiert sein können, oder

in welchen ggf. jeweils eine Methylengruppe durch O oder S oder NR⁶ isoster ersetzt sein kann, wobei R⁶ unabhängig von R⁵ aus Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl ausgewählt ist, oder

D ist im Falle einer Bindung zu Q über ein Stickstoffatom aus C₂–C₈-Alkylen, C₄–C₈-Alkenylen oder C₄–C₈-Alkinylen, welche ggf. jeweils durch C₁–C₄-Alkyl, Hydroxy oder C₁–C₄-Alkoxy substituiert sein können oder in welchen ggf. jeweils eine Methylengruppe durch O oder S oder NR⁶ isoster ersetzt sein kann, wobei R⁶ unabhängig von R⁵ aus Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl ausgewählt ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Formel (I)

(I)



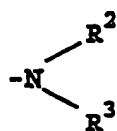
bezeichneten Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

R¹ bedeutet Brom oder Chlor in 6-Position,

R² ist aus C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkynyl, C₃-C₃-Cycloalkyl, C₂-C₃-Hydroxyalkyl und C₄-C₈-Dialkylaminoalkyl ausgewählt,

R³ ist aus C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkynyl, C₁-C₃-Acyl und C₁-C₃-Alkansulfonyl ausgewählt, wobei

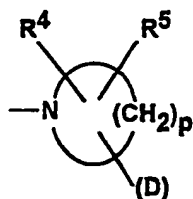
R² und R³ gleich oder verschieden sein oder zusammen einen heterocyclischen Ring bilden können, und



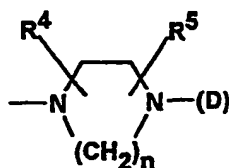
im Falle der Bildung eines heterocyclischen Ringes ausgewählt sind aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin, Piperazin, Homopiperazin oder Morpholin, wobei der Ring jeweils durch C₁-C₃-Alkyl, Hydroxy, C₁-C₃-Hydroxyalkyl, C₂-C₄-Dialkylamino oder eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Oxogruppe substituiert sein kann,

A stellt eine Methylengruppe dar, und

Q ist aus

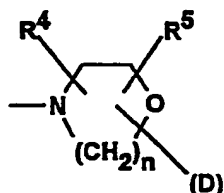


IXa),



IXb)

und



IXc)

ausgewählt, wobei der Ring ggf. eine Doppelbindung enthalten kann,

m, n und p weisen die folgenden Bedeutungen auf:

m = 3 bis 6,

n = 2 oder 3 und

p = 3 bis 6,

R⁴ stellt Wasserstoff oder C₁–C₃-Alkyl und

R⁵ Wasserstoff dar,

D ist im Falle einer Bindung zu Q über ein Kohlenstoffatom aus C₁–C₆-Alkylen und C₂–C₆-Alkenylen ausgewählt, wobei die Doppelbindung auch zum Ring Q erfolgen kann, oder ist aus C₃–C₆-Alkinylen ausgewählt, wobei in diesen Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylenresten ggf. jeweils eine Methylengruppe durch O oder NR⁶ isoster ersetzt sein kann und

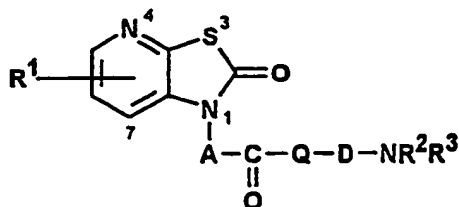
R⁶ ist ausgewählt aus Wasserstoff und C₁–C₃-Alkyl, oder

D ist im Falle einer Bindung zu Q über ein Stickstoffatom aus C₂–C₆-Alkylen, C₄–C₆-Alkenylen und C₄–C₆-Alkinylen ausgewählt, in welchen ggf. jeweils eine Methylengruppe durch O oder NR⁶ isoster ersetzt sein kann, wobei

R⁶ aus Wasserstoff und C₁–C₃-Alkyl ausgewählt ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)

(I)

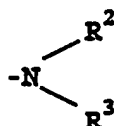


R¹ Brom und Chlor in 6-Position und

A eine Methylengruppe bedeuten,

Q aus Pyrrolidin, Piperidin, Hexahydroazepin, Piperazin und Homopiperazin sowie

D aus Ethylen, Ethenylen, Propylen und Butylen ausgewählt sind und der Rest



aus Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Allylamino, tert-Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Disopropylamino, Diallylamino, Methylpropylamino, Methylallylamino, Methyl-tert-butylamino, Ethylallylamino, Pyrrolidinyl, 2-Oxopyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholino und Hexahydroazepinyl ausgewählt ist.

7. Verbindung gemäß Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form des Hydrochlorids, Hydrobromids, Sulfats, Phosphats, Acetats, Citrats, Fumarats, Malats, Methansulfonats oder Tartrats vorliegt.

8. Verbindung gemäß Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

**6-Chlor-1-[4-(2-dimethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin
oder dessen Hydrochlorid.**

6-Chlor-1-[4-(2-diethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin oder dessen Hydrobromid.

6-Chlor-1-[4-(2-cyclopropylamino-ethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid.

6-Chlor-1-[4-(2-piperidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid.

6-Chlor-1-[4-(3-pyrrolidylpropyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid, oder

6-Chlor-1-[4-(3-dimethylaminopropyl)-piperazinyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid vorliegt.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

6-Brom-1-[4-(2-allylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid.

6-Brom-1-[4-(2-cyclobutylamino-ethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin
oder dessen Hydrochlorid.

6-Brom-1-[4-(3-dimethylaminopropyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin
oder dessen Hydrochlorid.

6-Brom-1-[4-(3-dimethylaminopropyl)-piperazinyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin oder dessen Dihydrochlorid oder

6-Brom-1-[3-(2-pyrrolidylethyl)-pyrrolidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid vorliegt.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

6-Brom-1-[4-(2-dimethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin
oder dessen Hydrochlorid.

6-Brom-1-[4-(2-diethylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrobromid, oder

6-Brom-1-[4-(2-pyrrolidylethyliden)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin
oder dessen Hydrochlorid vorliegt.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von 11-Chlor-1-[4-(2-dipropylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid.

1-[4-[2-(N-Allyl-N-methylamino)ethyl]-piperidyl]-carbonylmethyl-6-chlor-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5,4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid, oder

6-Chlor-1-[4-(2-pyrrolidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder

dessen Hydrochlorid vorliegt.

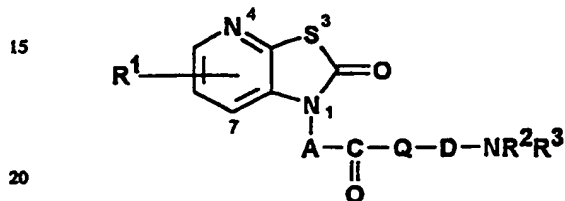
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von 6-Brom-1-[4-(2-dipropylaminoethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid, oder

5 1-[4-[2-(N-Allyl-N-methylamino)ethyl]-piperidyl]-carbonylmethyl-6-brom-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid vorliegt.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von 6-Brom-1-[4-(2-pyrrolidylethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder dessen Hydrochlorid vorliegt.

10 14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß der Formel (I)

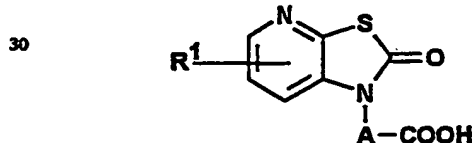
(I)



nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet, daß entweder

25 (a) Carbonsäuren der Formel (II),

(II)

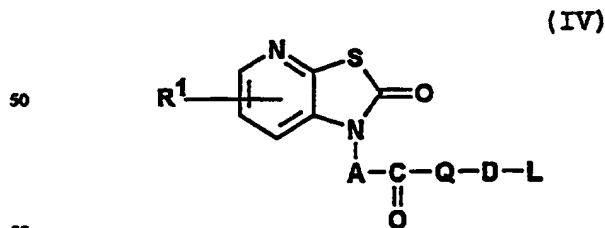


in denen R¹ und A die in den Ansprüchen 1 bis 13 angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre reaktiven Derivate mit Verbindungen der Formel (III),

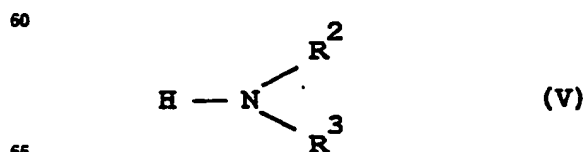
40 H-Q-D-NR²R³ (III)

worin Q, D, R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 13 angegebenen Bedeutungen aufweisen, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, umgesetzt werden, oder daß

45 (b) eine Verbindung gemäß der Formel (IV)



worin R¹, A, Q und D die in den Ansprüchen 1 bis 13 angegebenen Bedeutungen aufweisen und L eine geeignete Abgangsgruppe oder reaktive Gruppe darstellt, mit einer Verbindung gemäß der Formel (V)



vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt werden, worin R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 13 angegebenen Bedeutungen aufweisen, oder daß

(c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylrest gemäß der Definition nach Verfahrensvariante (b) bedeutet, Stoffe, in denen R^3 Wasserstoff bedeutet, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel der Formel (VII)

5

R^3-L (VII)

worin R^3 gemäß Definition einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Cycloalkylrest bedeutet und L die unter obenstehender Verfahrensvariante (b) angegebene Bedeutung hat, miteinander zur Reaktion bringt, wobei die Umsetzung der Verbindungen (I) mit $R^3 = H$ mit den Verbindungen gemäß der Formel (VII) und unter den für die Verfahrensvariante (b) beschriebenen Bedingungen erfolgen kann, oder daß

10

(d) Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 einen Acylrest oder Alkansulfonylrest gemäß Definition in Anspruch 1 bedeutet, dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 Wasserstoff ist, mit einer Carbonsäure oder einer Alkansulfonsäure der Formel (VIII), in der R^3 ein definitionsgemäßer Acyl- bzw. Alkansulfonylrest ist,

15

R^3-OH (VIII)

20

oder mit ihren reaktionsfähigen Derivaten, vorzugsweise reaktionsfähigen Derivaten der Carbonsäuren bzw. Sulfonsäuren gemäß der Formel (VIII) in Form symmetrischer oder unsymmetrischer Carbonsäureanhydride bzw. Sulfonsäureanhydride oder Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurehalogenide, insbesondere Carbonsäure- bzw. Sulfonsäurechloride, umgesetzt werden, wobei die Umsetzung der Säuren gemäß der Formel (VIII) oder ihrer reaktiven Derivate mit den Verbindungen gemäß der Formel (I), bei denen $R^3 = H$ vorzugsweise in Gegenwart von Hilfsbasen in Lösemitteln und unter den gleichen Bedingungen erfolgt, wie sie für die vorstehende Verfahrensvariante (a) gelten.

25

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung gemäß Verfahrensvariante (a) mittels reaktiver Derivate der Verbindung (II) in Form von aktivierten Estern, Anhydriden, Säurehalogeniden, insbesondere Säurechloriden, einfachen niedrigen Alkylestern erfolgt, bevorzugt als p-Nitrophenylester, 2,4,6-Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Cyanomethylester, Ester des N-Hydroxysuccinimids, N-Hydroxyphthalimids, 1-Hydroxybenzotriazols, N-Hydroxypiperidins, 2-Hydroxypyridins oder 2-Mercaptopyridins, wobei die Anhydride sowohl in Form von symmetrischen als auch gemischten Anhydriden eingesetzt werden können, wie sie mit Pivaloylchlorid oder mit Chlorformiaten erhalten worden sind, bevorzugt in Form von aromatischen Chlorformiaten wie Chlorameisensäurephenylester, araliphatischen Chlorformiaten wie Chlorameisensäurebenzylester, oder aliphatischen Chlorformiaten wie dem Chlorameisensäureethylester oder entsprechenden Isobutylestern, oder die Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit den Verbindungen der Formel (III) gemäß Verfahrensvariante (a) in Gegenwart von Kondensationsmitteln ausgeführt wird, bevorzugt in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid · HCl, N,N'-Carbonyldiimidazol oder 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, wobei im Falle der Verwendung von Carbodiimiden als Kondensationsmittel vorteilhafterweise Reagentien wie N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxypiperidin zugesetzt und die Verbindungen der Formel (III) sowohl als freie Basen als auch in Form ihrer Säureadditionssalze zur Umsetzung gebracht werden können, vorzugsweise als Salze anorganischer Säuren, wie der Hydrochloride, Hydrobromide oder Sulfate.

30

35

40

45

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung gemäß der Verfahrensvariante (a) in einem inerten Lösungsmittel oder gegebenenfalls in einem Gemisch aus mehreren oder verschiedenen inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol oder Xylol, halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glycoldimethylether, Ethylacetat, Acetonitril oder polaren aprotischen Lösemitteln, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase, wie Alkalimetallcarbonaten, bevorzugt Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Alkalimetallhydrogencarbonaten wie Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat, oder organischen Basen, wie beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin ausgeführt werden kann, wobei als Base ein entsprechender Überschuß an der Verbindung gemäß Formel (III) verwendet werden kann und im Falle des Einsatzes der Verbindungen gemäß Formel (III) als Säureadditionssalze die Menge der eingesetzten Hilfsbase zweckmäßigerweise äquivalent zu berücksichtigen ist und

50

55

die Reaktionstemperatur bei der vorstehenden Umsetzung nach der Verfahrensvariante (a) zwischen -40°C und 180°C , vorzugsweise zwischen -10°C und 130°C , insbesondere bei der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels oder des Gemisches aus den Lösungsmitteln liegt und

60

die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (IV) und (V) gemäß der Verfahrensvariante (b) in einem inerten Lösungsmittel oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren Lösungsmitteln, vorzugsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Xylol, Ethern wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glycoldimethylether, Ethylacetat, Acetonitril, Ketonen wie Aceton oder Ethylmethylketon, polaren protischen Lösungsmitteln, bevorzugt Alkoholen wie Ethanol, Isopropanol, Butanol oder Glycolmonomethylether oder polaren aprotischen Lösemitteln, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon

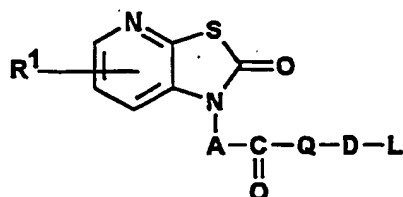
65

don vorgenommen wird, wobei

die Umsetzung in Gegenwart von Basen gemäß denselben vorstehenden Definitionen nach der Verfahrensvariante (a) durchgeführt werden kann und die Reaktionstemperaturen je nach Reaktivität der Edukte zwischen 0°C und 180°C variieren, vorzugsweise zwischen 20°C und 130°C betragen können, wobei zur Beschleunigung der Umsetzung im Falle von Chloriden oder Bromiden der Verbindungen gemäß Formel

(IV) ein Zusatz von Alkalimetalliodiden wie Natrium- oder Kaliumiodiden erfolgen kann.

17. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die gemäß der Verfahrensvariante (b) eingesetzte Verbindung der Formel (IV)



(IV)

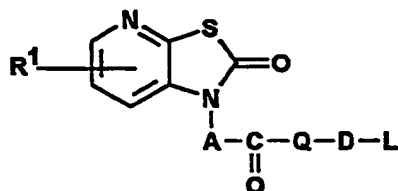
als Zwischenprodukt zur Reaktion gebracht wird, bei dem die Substituenten die folgenden Bedeutungen aufweisen:

L ist ein reaktives Derivat eines Alkohols, vorzugsweise als Halogenid ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod, oder

ein Sulfonsäureester, vorzugsweise in Form der Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Ethansulfonyloxy-, Benzolsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Brombenzolsulfonyloxy- oder m-Nitrobenzolsulfonyloxygruppe, oder

eine endständige Epoxidgruppe.

18. Verbindungen gemäß der Formel (IV)



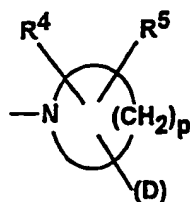
(IV)

worin

R¹, A und D die in den Ansprüchen 1 bis 13 angegebene Bedeutung aufweisen und

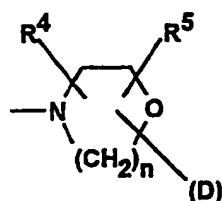
L eine Hydroxygruppe, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe, Perfluoralkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet,

Q aus



IXa)

und



IXc)

mit der Maßgabe ausgewählt ist, daß Verbindungen, in denen Q gemäß Formel IXa) dem Rest



entspricht, worin R^4 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, ausgenommen sind.

19. Verbindung gemäß der Formel (IV) nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

6-Chlor-1-[4-(hydroxymethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin,
 6-Brom-1-[4-(hydroxymethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin,
 6-Chlor-1-[4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin,
 6-Brom-1-[4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin,
 6-Chlor-1-[4-(3-hydroxypropyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin,
 6-Brom-1-[4-(3-hydroxypropyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin,
 6-Chlor-1-[4-(4-hydroxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin,
 6-Brom-1-[4-(4-hydroxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin,
 6-Chlor-1-[4-(6-hydroxyhexyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin, oder
 6-Brom-1-[4-(6-hydroxyhexyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin vorliegt.

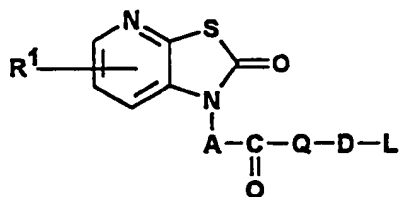
20. Verbindung gemäß der Formel (IV) nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von

6-Chlor-1-[4-(iodmethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin oder
 6-Brom-1-[4-(4-iodbutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyridin vorliegt.

21. Verbindung gemäß der Formel (IV) nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von
 6-Brom-1-[4-(2-methansulfonyloxyethyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyri-
 din oder

6-Brom-1-[4-(4-methansulfonyloxybutyl)-piperidyl]-carbonylmethyl-2-oxo-1,2-dihydrothiazolo[5.4-b]pyri-
 din vorliegt.

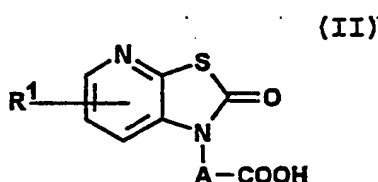
22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der Formel (IV)



(IV)

dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (IV) die Substituenten

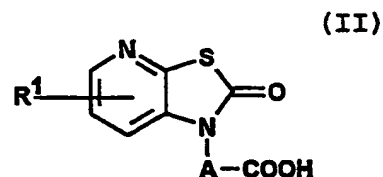
R¹, A, Q, D und L die in der Verfahrensvariante (b) gemäß Anspruch 14 bezeichneten Bedeutungen aufweisen, wobei Carbonsäuren der Formel (II)



oder ihre aktivierten Derivate entweder mit Verbindungen der Formel (VI)



worin Q, D und L die vorstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen, oder daß die Carbonsäuren der Formel (II)



mit Aminoalkoholen gemäß der Formel (VI) umgesetzt werden, worin L eine Hydroxygruppe darstellt, wonach die alkoholische Hydroxylgruppe in die reaktiven Derivate, vorzugsweise in die entsprechenden Halogenide oder Sulfonsäureester überführt wird.

23. Stoff oder Stoffgemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers oder in einem entsprechenden Diagnostizierverfahren.

24. Stoff oder Stoffgemisch zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die therapeutische Anwendung im Zusammenhang mit einer oder mehreren medizinischen Indikationen bei Asthma bronchiale, bronchialer Hyperreaktivität, Bronchospasmus, Bronchokonstriktion, chronischer venöser Insuffizienz, Migräne, chronischem Husten, oder zur Bronchospasmolyse oder Unterdrückung von chronischen Schmerzen steht, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen und/oder einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen.

25. Verwendung eines oder mehrerer Stoffe nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers bei den im vorstehenden Anspruch 24 genannten medizinischen Indikationen.

26. Arzneimittel mit einem Gehalt an einem oder mehreren Wirkstoffen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, gegebenenfalls in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger neben toxikologisch unbedenklichen Hilfsstoffen und/oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen.

27. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen zur fertigen Arzneiform verarbeitet wird.

28. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 zur Behandlung des Asthma bronchiale, der Bronchokonstriktion, des Bronchospasmus, der Migräne, der chronischen venösen Insuffizienz, des chronischen Hustens oder zur Bronchospasmolyse oder zur Unterdrückung von chronischen Schmerzen.

29. Arzneimittel nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Inhalationstherapeutikums, beispielsweise in Form eines Sprays zusammen mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Treibmitteln, Träger- und Hilfsstoffen vorliegt.
30. Arzneimittel nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines geeigneten Injektionspräparates zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Hilfsstoffen vorliegt. 5
31. Arzneimittel nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer festen, peroral verabreichbaren Form als Tablette, Kapsel, Dragee, gegebenenfalls in retardierter Form vorliegt.
32. Arzneimittel nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Salbe oder Balsams oder in Form einer äußerlich applizierbaren Lösung vorliegt.
33. Arzneimittel nach Anspruch 29 zur Verabreichung mittels Dosieraerosol oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung. 10
34. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 26 und 29 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dosiereinheit zur Einzelverabreichung 0,01 bis 2,0 mg oder 0,1 — 10 oder 20 mg Wirkstoff nach den Ansprüchen 1 bis 13 enthält.
35. Verwendung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Verdünner ein Treibgasaerosol ist. 15
36. Arzneimittel nach Anspruch 29 oder 35, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgasaerosol Tetrafluorethan und/oder Heptafluorpropan bzw. Propan, Butan oder Dimethylether oder deren Gemische ist.
37. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 29, 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgasaerosol oberflächenaktive Hilfsstoffe enthält. 20
38. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 26 oder 29, dadurch gekennzeichnet, daß es als Trockenpulver-Dosierformulierung Glucose und/oder Lactose enthält.

Hierzu 8 Seite(n) Zeichnungen

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -



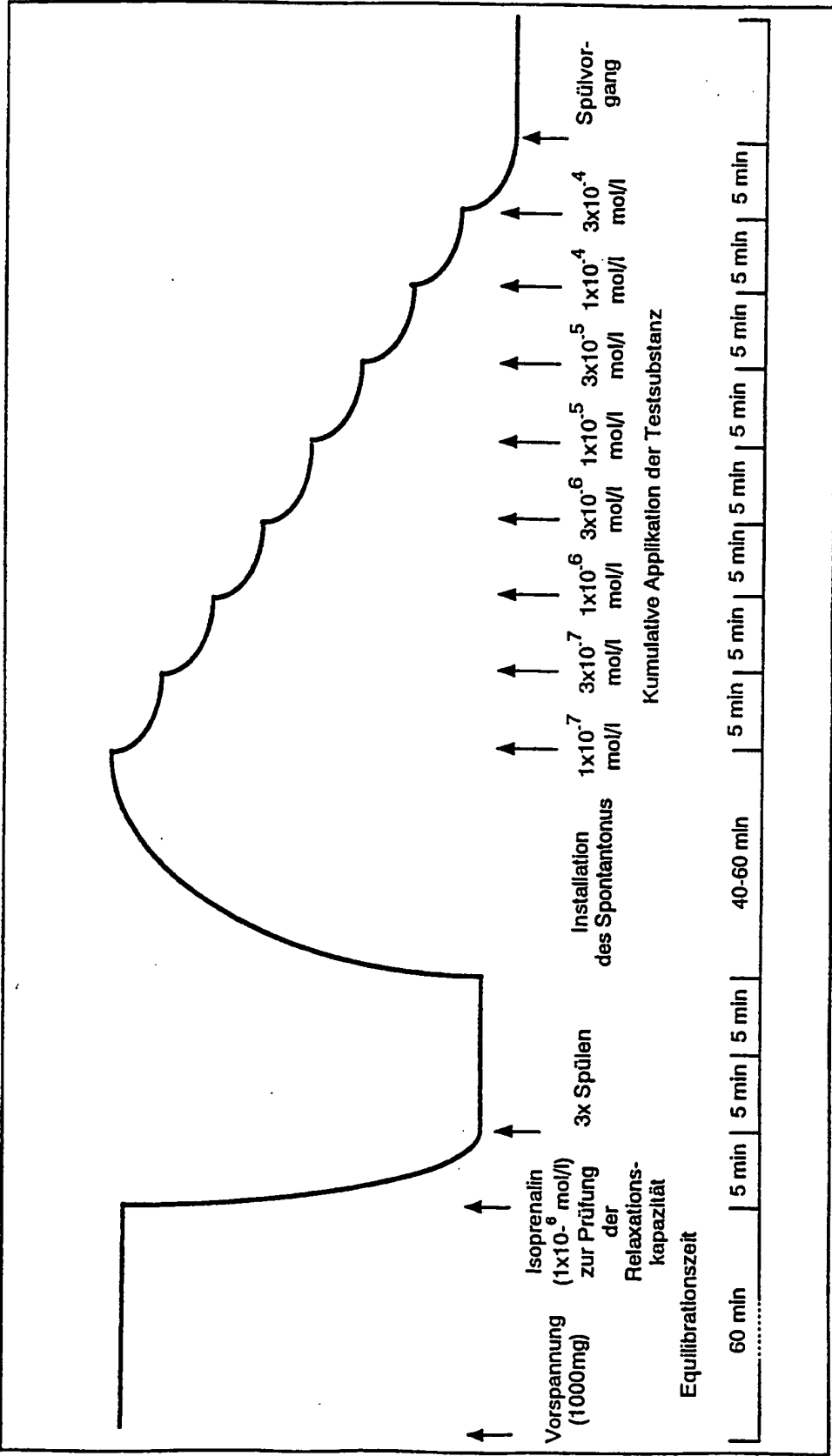


Abb.2

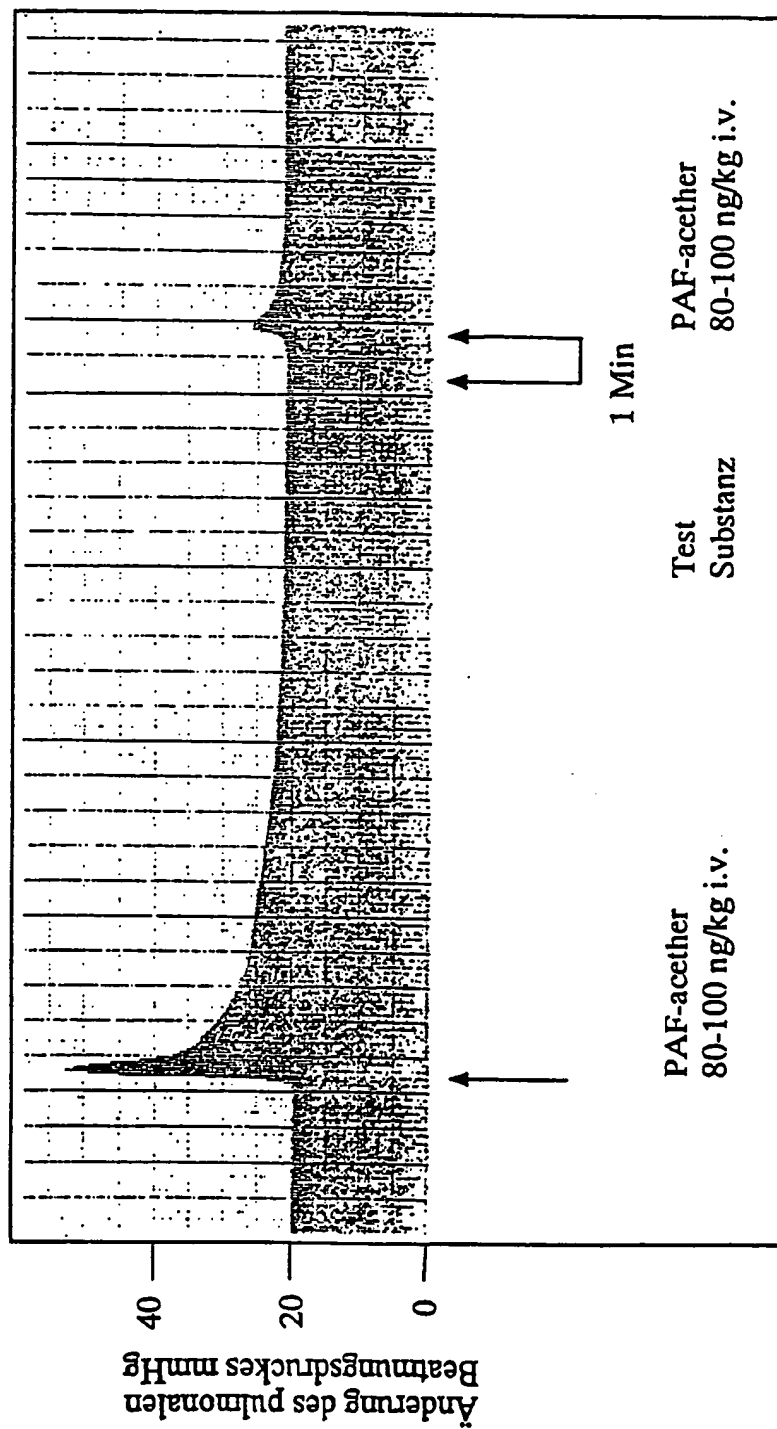


Abb.3

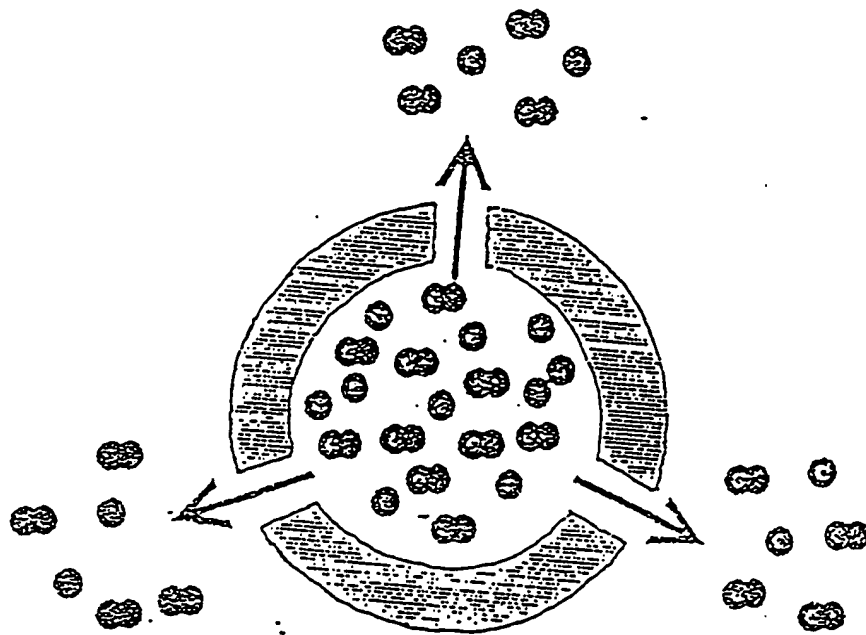


Abb.5

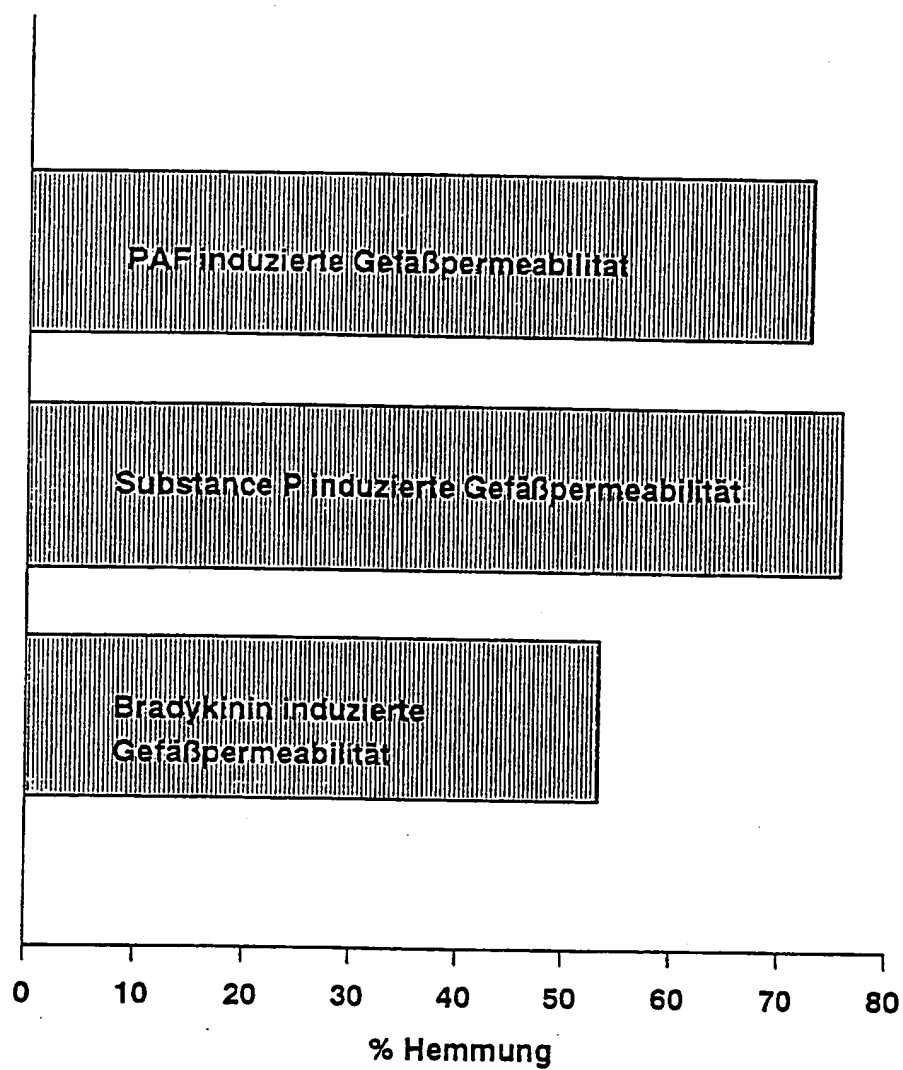


Abb.6

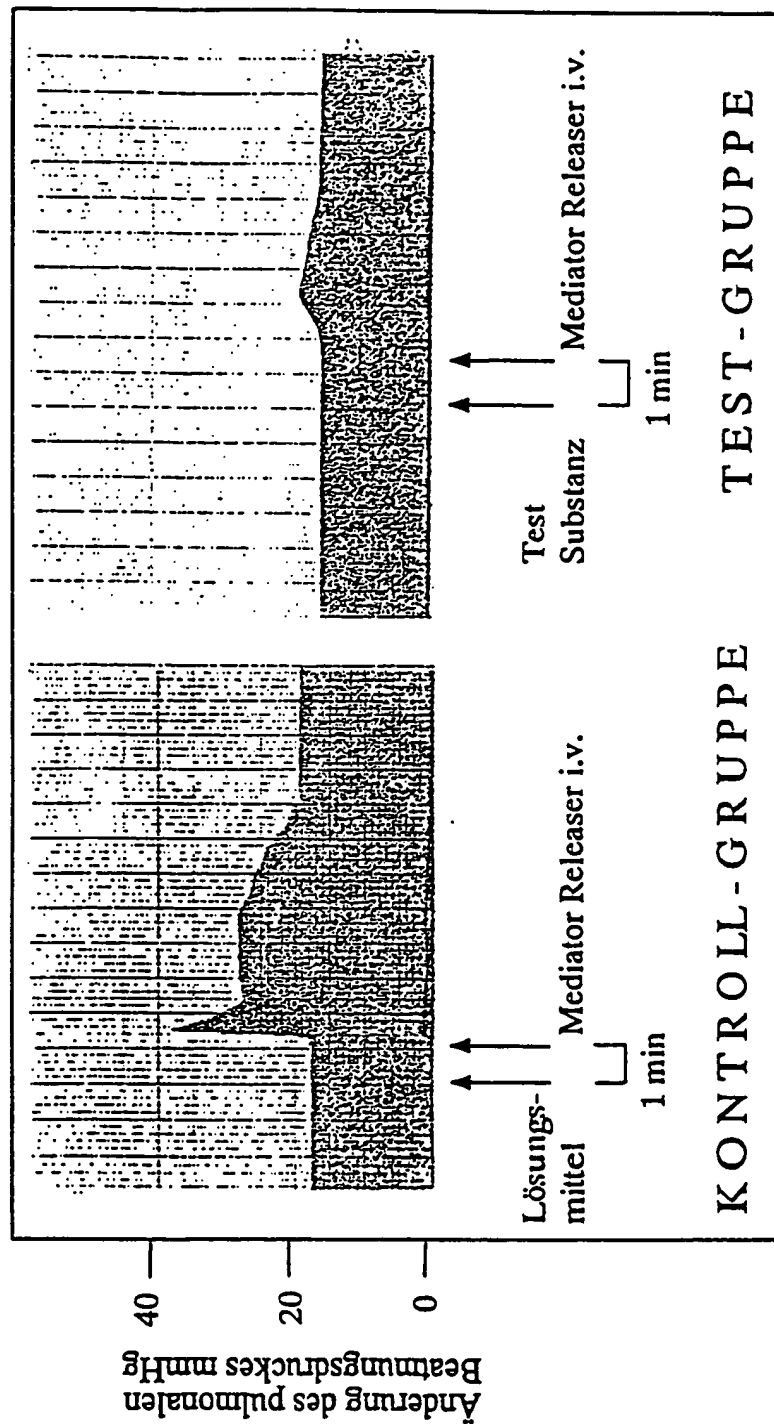


Abb.7

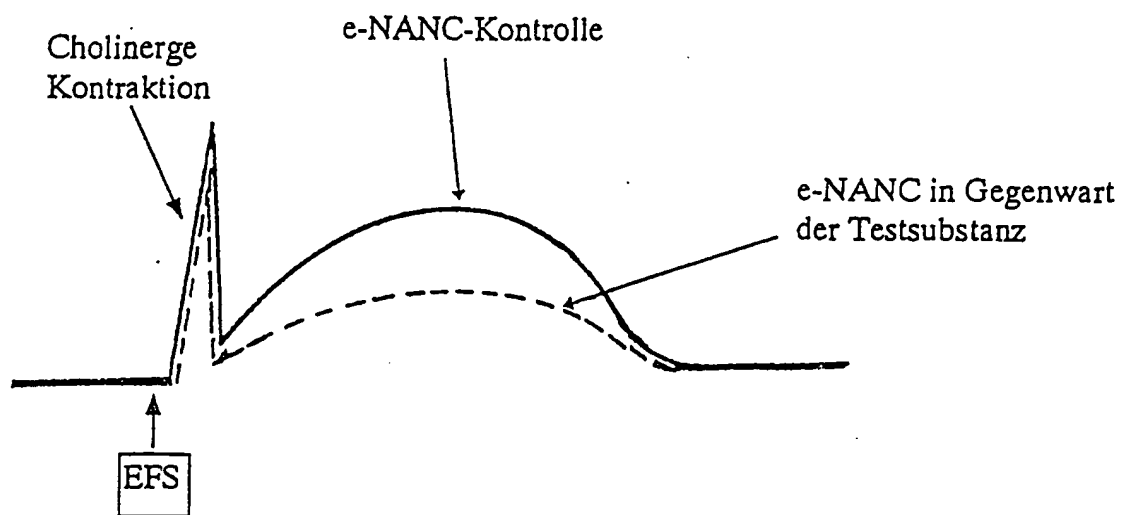


Abb.8